

PCT

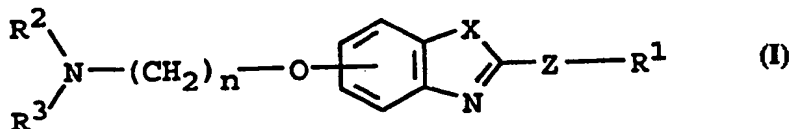
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



B4

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation 6 :</b> C07D 277/74, A61K 31/425, 31/42, C07D 277/76, 277/68, 417/12, 277/80, 277/64, 263/56		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/35681</b>
		<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b>	14. November 1996 (14.11.96)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP96/01827		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 2. Mai 1996 (02.05.96)		<b>Veröffentlicht</b> Mit internationalem Recherchenbericht.	
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 17 448.8      12. Mai 1995 (12.05.95)      DE			
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).			
<b>(72) Erfinder; und</b>			
<b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> MÜLLER, Peter [DE/DE]; Wielandstrasse 7, D-88441 Mittelbiberach (DE). HURNAUS, Rudolf [DE/DE]; Silcherstrasse 19, D-88400 Biberach (DE). MAIER, Roland [DE/DE]; Bodelschwinghstrasse 39, D-88400 Biberach (DE). MARK, Michael [DE/DE]; Hugo-Häring-Strasse 50, D-88400 Biberach (DE). EISELE, Bernhard [DE/DE]; Beethovenstrasse 12, D-88400 Biberach (DE). BUDZINSKI, Ralph-Michael [DE/DE]; Thüringenstrasse 28, D-88400 Biberach (DE). THOMAS, Leo [DE/DE]; Amriswilstrasse 7, D-88400 Biberach (DE). HALLERMAYER, Gerhard [DE/DE]; Grüner Weg 8, D-88437 Maselheim (DE).			
<b>(54) Title:</b> BENZOTHAZOLES AND BENZOXAZOLES, AS WELL AS DRUGS CONTAINING THEM, THEIR USE AND METHODS OF PREPARING THEM			
<b>(54) Bezeichnung:</b> BENZOTHAZOLE UND BENZOXAZOLE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG SOWIE VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG			
<b>(57) Abstract</b>			
<p>The invention concerns benzothiazoles and benzoxazoles of generale formula (I), in which R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup>, X, Z and n are as defined in claim 1, their enantiomers, diastereomers and salts thereof, in particular physiologically tolerated acid addition salts, which exhibit biosynthesis of cholesterol. The invention also concerns drugs containing these compounds, their use and methods of preparing them.</p>			
<b>(57) Zusammenfassung</b>			
<p>Die Erfindung betrifft Benzothiazole und Benzoxazole der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup>, X, Z und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibitorische Wirkung auf die Cholesterolbiosynthese, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.</p>			



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## BENZOTHIAZOLE UND BENZOXAZOLE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG SOWIE VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

---

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzothiazole und Benzoxazole, deren Salze mit physiologisch verträglichen organischen und anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der Cholesterolbiosynthese dar, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase, eines Schlüsselenzyms der Cholesterolbiosynthese. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien und der Atherosklerose. Weitere mögliche Anwendungsgebiete ergeben sich für die Behandlung von hyperproliferativen Haut- und Gefäßerkrankungen, Tumoren, Gallensteinleiden sowie von Mykosen.

Verbindungen, die in die Cholesterolbiosynthese eingreifen, sind für die Behandlung einer Reihe von Krankheitsbildern von Bedeutung. Hier sind vor allem Hypercholesterolämien und Hyperlipidämien zu nennen, die Risikofaktoren für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen und ihrer Folgeerkrankungen wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und Gangrän darstellen.

Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterol-Spiegel als Hauptrisikofaktor für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Umfangreiche klinische Studien haben zu der Erkenntnis geführt, daß durch Erniedrigung des Serumcholesterols das Risiko, an koronaren Herzkrankheiten

zu erkranken, verkleinert werden kann (Current Opinion in Lipidology 2(4), 234 [1991]). Da der größte Teil des Cholesterols im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, stellt die Hemmung der Biosynthese einen besonders attraktiven Weg dar, den erhöhten Cholesterolspiegel zu senken.

Daneben werden als weitere mögliche Anwendungsgebiete von Cholesterolbiosynthesehemmern die Behandlung hyperproliferativer Haut- und Gefäßerkrankungen sowie von Tumorerkrankungen, die Behandlung und Prophylaxe von Gallensteinleiden sowie der Einsatz bei Mykosen beschrieben. Hierbei handelt es sich im letzten Fall um einen Eingriff in die Ergosterolbiosynthese in Pilzorganismen, welche weitgehend analog der Cholesterolbiosynthese in Säugerzellen verläuft.

Die Cholesterol- bzw. die Ergosterolbiosynthese verläuft, ausgehend von Essigsäure, über eine größere Zahl von Reaktionsschritten. Dieser Vielstufenprozeß bietet eine Reihe von Eingriffsmöglichkeiten, von denen als Beispiele genannt seien:

Für die Inhibition des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Synthase werden  $\beta$ -Lactone und  $\beta$ -Lactame mit potentieller antihypercholesterolämischer Wirkung erwähnt (siehe J. Antibiotics 40, 1356 [1987], US-A-4,751,237, EP-A-0 462 667, US-A-4,983,597).

Inhibitoren des Enzyms HMG-CoA-Reduktase stellen 3,5-Dihydroxycarbonsäuren vom Mevinolintyp und deren  $\delta$ -Lactone dar, deren Vertreter Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin in der Therapie von Hypercholesterolämien Verwendung finden. Weitere mögliche Anwendungsgebiete dieser Verbindungen sind Pilzinfektionen (US-A-4,375,475, EP-A-0 113 881, US-A-5,106,992), Hauterkrankungen (EP-A-0 369 263) sowie Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen (US-A-5,106,992; Lancet 339, 1154-1156 [1992]). Die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen

durch Lovastatin ist beschrieben in Cardiovasc. Drugs. Ther. 5, Suppl. 3, 354 [1991].

Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase sind z.B. Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate, deren Eignung zur Behandlung von Hypercholesterolämien, Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen beschrieben ist in EP-A-0 409 181 sowie J. Med. Chemistry 34, 1912 [1991], ferner die Squalestatine mit cholesterolsenkender und antimykotischer Wirkung (J. Antibiotics 5, 639-647 [1992] und J. Biol. Chemistry 267, 11705-11708 [1992]).

Als Inhibitoren des Enzyms Squalen-Epoxidase sind bekannt Allylamine wie Naftifin und Terbinafin, die als Mittel gegen Pilzerkrankungen Eingang in die Therapie gefunden haben, sowie das Allylamin NB-598 mit antihypercholesterolämischer Wirkung (J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078, [1990]) und Fluorsqualen-Derivate mit hypocholesterolämischer Wirkung (US-A-5,011,859). Desweiteren sind Piperidine und Azadecaline mit potentieller hypocholesterolämischer und/oder antifungaler Wirkung beschrieben, deren Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt ist und welche Squalenepoxidase- und/oder 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase-Inhibitoren darstellen (EP-A-0 420 116, EP-A-0 468 434, US-A-5,084,461 und EP-A-0 468 457).

Beispiele für Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase sind Diphenyllderivate (EP-A-0 464 465), Aminoalkoxybenzol-Derivate (EP-A-0 410 359), Aminoalkyl-Derivate (EP-A-0 401 798, US-A-5.214.546, EP-A-0 636 367) sowie Piperidin-Derivate (J. Org. Chem. 57, 2794-2803, [1992]). Des weiteren wird dieses Enzym in Säugetierzellen durch Decaline, Azadecaline und Indanderivate (WO 89/08450, J. Biol. Chemistry 254, 11258-11263 [1981], Biochem. Pharmacology 37, 1955-1964 [1988] und J 64 003 144), ferner durch 2-Aza-2,3-dihydrosqualen und 2,3-Epiminosqualen (Biochem. Pharmacology 34, 2765-2777 [1985]), durch Squalenoid-Epoxid-Vinylether (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1988, 461) und 29-Methyliden-2,3-oxidosqualen (J. Amer. Chem. Soc. 113, 9673-9674 [1991]) inhibiert.

Schließlich sind als Inhibitoren des Enzyms Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase noch Steroidderivate mit potentieller antihyperlipämischer Wirkung zu nennen, die gleichzeitig das Enzym HMG-CoA-Reduktase beeinflussen (US-A-5,041,432, J. Biol. Chemistry 266, 20070-20078 [1991], US-A-5,034,548). Außerdem wird dieses Enzym durch die Antimykotika vom Azol-Typ inhibiert, welche N-substituierte Imidazole und Triazole darstellen. Zu dieser Klasse gehören beispielsweise die auf dem Markt befindlichen Antimykotika Ketoconazol und Fluconazol.

Die Verbindungen der nachfolgenden allgemeinen Formel I sind neu. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß sie sehr wirksame Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase (Internationale Klassifizierung: EC5.4.99.7) darstellen.

Das Enzym 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase katalysiert einen Schlüsselschritt der Cholesterol- bzw. Ergosterol-Biosynthese, nämlich die Umwandlung des 2,3-Epoxisqualens in das Lanosterol, die erste Verbindung mit Steroidstruktur in der Biosynthesekaskade. Inhibitoren dieses Enzyms lassen gegenüber Inhibitoren früherer Biosyntheseschritte, wie beispielsweise HMG-CoA-Synthase und HMG-CoA-Reduktase, den Vorteil der höheren Selektivität erwarten, da die Inhibierung dieser frühen Biosyntheseschritte zur Abnahme biosynthetisch gebildeter Mevalonsäure führt und dadurch auch die Biosynthese der mevalonsäureabhängigen Substanzen Dolichol, Ubichinon und Isopentenyl-t-RNA negativ beeinflussen kann (vgl. J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]).

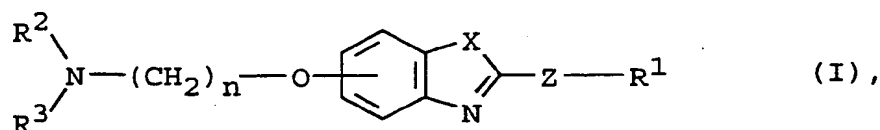
Bei Inhibierung von Biosyntheseschritten nach der Umwandlung von 2,3-Epoxisqualen in Lanosterol besteht die Gefahr der Anhäufung von Intermediärprodukten mit Steroidstruktur im Organismus und der Auslösung dadurch bedingter toxischer Effekte. Dies ist beispielsweise für Triparanol, einem Desmosterol-Reduktase-Inhibitor, beschrieben. Diese Substanz mußte wegen Bil-

dung von Katarakten, Ichthyosis und Alopecie vom Markt genommen werden (zitiert in J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]).

Wie bereits eingangs dargelegt sind Inhibitoren der 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase vereinzelt in der Literatur beschrieben. Die Strukturen dieser Verbindungen sind jedoch völlig verschieden von der Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen der nachstehend genannten allgemeinen Formel I.

Die Erfindung betrifft die Bereitstellung von antihypercholesterolämischen Substanzen, die zur Behandlung und Prophylaxe der Atherosklerose geeignet sind und, im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen, durch eine bessere antihypercholesterolämische Wirkung bei erhöhter Selektivität und damit erhöhter Sicherheit ausgezeichnet sind. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen auf Grund ihrer hohen Wirksamkeit als Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase auch die Ergosterol-Biosynthese im Pilzorganismus inhibieren können, sind sie auch zur Behandlung von Mykosen geeignet.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die neuen Benzothiazole und Benzoxazole der allgemeinen Formel



in der

n die Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6,

X ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom,

Z eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Iminogruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ersetzt sein kann, oder die Sulfonylgruppe,

R<sup>1</sup> eine Triphenylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine geradkettige Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen

substituiert sein kann, wobei sowohl die Alkylgruppe als auch die Alkenylgruppe endständig durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, durch eine über ein Kohlenstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Iminogruppe enthält, oder durch eine über ein Kohlenstoffatom gebundene 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Phenylreste jeweils durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituiert sein können,

$R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkyloxy- oder Alkylcarbonyloxygruppe substituiert sein kann, wobei die Alkylteile jeweils geradkettig oder verzweigt sein können und 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfassen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten, monocyclischen Ring, wobei in einem so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Ring eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann und das Wasserstoffatom in der -NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe ersetzt sein kann sowie die vorstehend erwähnten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringe zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können, bedeuten,

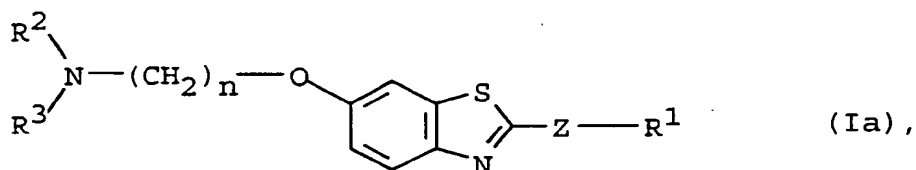
wobei ein vorstehend erwähntes Halogenatom ein Fluor-, Chlor-, Brom-, oder Iodatome bedeutet und eine Alkylgruppe, soweit nichts anderes erwähnt wurde, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,



deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Für die bei der Definition der Reste vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen kommt beispielsweise die Bedeutung der 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrrol-3-yl-, 1-Methylpyrrol-2-yl-, 1-Methylpyrrol-3-yl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1,3-Oxazol-2-yl-, 1,3-Oxazol-4-yl-, 1,3-Oxazol-5-yl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 3-Isoxazolyl-, 4-Isoxazolyl-, 5-Isoxazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, oder 4-Pyridazinylgruppe in Betracht.

Bevorzugt sind die Benzothiazole der obigen allgemeinen Formel I, insbesondere die Benzothiazole der allgemeinen Formel Ia



in der

n, Z und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind die Benzothiazole der obigen allgemeinen Formel Ia, in der

n die Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6,

Z eine Bindung, eine N-Methyl-iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sup>1</sup> eine Phenyl-, 2- oder 4-Pyridylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei eine gradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen endständig zusätzlich durch einen Cycloalkylring mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Thienyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrrol-3-yl-, 1-Methylpyrrol-2-yl-, 1-Methylpyrrol-3-yl-, 2-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppe substituiert sein kann, oder eine 2-Phenylethenylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch eine Methyl- und eine Nitrogruppe disubstituiert sein können,

$R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkyloxy- oder Alkylcarbonyloxygruppe substituiert sein kann, wobei die Alkylteile jeweils geradkettig oder verzweigt sein können und 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen, oder eine Allylgruppe, oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 2,6-Dimethyl-1-piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinylring bedeuten, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze,

insbesondere die Benzothiazole der allgemeinen Formel Ia, in der

n die Zahl 2,

Z eine Bindung und

$R^1$  eine Methylgruppe, die durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe oder durch eine 1-Methylpyrrol-3-yl-Gruppe substituiert ist, oder

Z ein Schwefelatom und

$R^1$  eine 2,2-Dimethyl-propyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorbenzyl- oder 4-Fluorbenzylgruppe,

$R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, eine Methyl-, Ethyl- oder 2-Hydroxyethylgruppe bedeuten, und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (1) 6-(2-Dimethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,
- (2) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,
- (3) 6-[2-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-amino)ethoxy]-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol,
- (4) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol,
- (5) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,
- (6) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol,
- (7) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,
- (8) 6-[N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,
- (9) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol,
- (10) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino)ethoxy]-benzothiazol,
- (11) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,
- (12) 2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

(13) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(2,2-dimethyl-propylmercapto)-benzothiazol,

(14) 2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

(15) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorphenylmercapto)-benzothiazol,

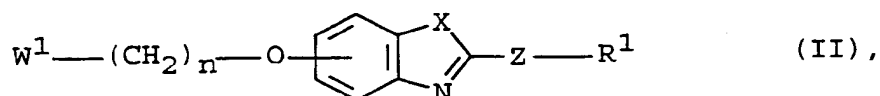
(16) 2-(4-Fluorphenylmercapto)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino)ethoxy]-benzothiazol,

(17) 2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol

und deren Salze.

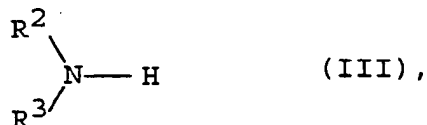
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Methoden herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n, X, Z und  $R^1$  wie eingangs definiert sind und  $W^1$  eine reaktive Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Sulfonsäureestergruppierung, z. B. die Methansulfonyloxy- oder Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



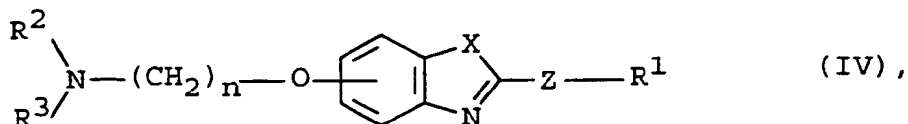
in der

$R^2$  und  $R^3$  die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, Essigsäureethylester, Methylenchlorid, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Triethylamin, oder in einem Überschuß einer Verbindung der Formel III, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kalium- oder Natriumjodid, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 50°C und 120°C durchgeführt.

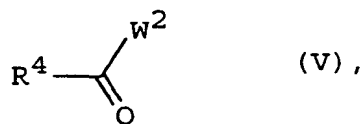
b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens eine der Gruppen  $R^2$  und  $R^3$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Alkylcarbonyloxygruppe substituiert ist, darstellt:

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$n$ ,  $X$ ,  $Z$  und  $R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R^2$  oder  $R^3$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, bedeutet, mit einem aktivierten Säurederivat der allgemeinen Formel

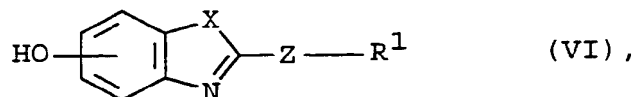


in der

$R^4$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und  $W^2$  eine reaktive Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder die Imidazolidgruppe, bedeutet.

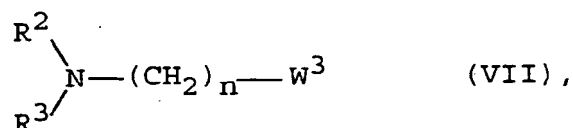
Die Acylierung erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin.

c) Umsetzung eines Phenols der allgemeinen Formel



in der

X, Z und R<sup>1</sup> wie eingangs definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

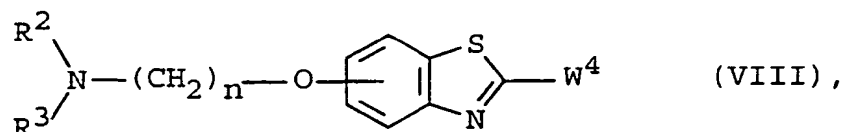
n, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs definiert sind und W<sup>3</sup> eine reaktive Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Sulfonsäureestergruppierung wie z. B. die Methansulfonyloxygruppe, bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumhydrid gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kalium- oder Natriumjodid, bei einer Temperatur zwischen 20°C und 140°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 50°C und 140°C durchgeführt.

Falls die Reste R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII freie Hydroxygruppen aufweisen, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in geeigneter Weise zu schützen, z. B. durch Silylierung mit Trialkylsilylchloriden und die Schutzgruppen nach beendeter Umsetzung nach bekannten Methoden wieder abzuspalten.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom und Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die -NH-Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ersetzt sein kann, oder die Sulfonylgruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen und W<sup>4</sup> eine reaktive Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



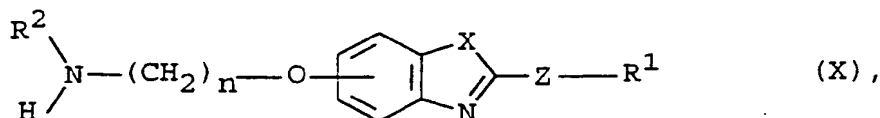
in der

R<sup>1</sup> und Z mit Ausnahme einer Bindung wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrid durchgeführt. Hierbei empfiehlt es sich, falls die Reste R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII freie Hydroxygruppen aufweisen, diese vor der Umsetzung in geeigneter Weise, beispielsweise durch Silylierung, zu schützen und nach beendeter Umsetzung in bekannter Weise wieder abzuspalten.

e) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 14 -



in der

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, Z und n wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}^3$  wie eingangs definiert ist und

$\text{W}^5$  eine reaktive Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Sulfonsäureestergruppierung wie z. B. die Methansulfonyloxygruppe, bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumhydrid gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kalium- oder Natriumjodid, bei einer Temperatur zwischen 20°C und 140°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 50°C und 140°C durchgeführt.

Falls die Reste  $\text{R}^2$  und/oder  $\text{R}^3$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel X und/oder XI freie Hydroxygruppen aufweisen, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in geeigneter Weise zu schützen, z. B. durch Silylierung mit Trialkylsilylchloriden und die Schutzgruppen nach beendeter Umsetzung nach bekannten Methoden wieder abzuspalten.

Die Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel II lassen sich aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen VI durch Alkylierung mit einem 1,ω-Dihalogenalkan oder mit einem 1,ω-Halogenalkanol nach Mitsunobu in Gegenwart von Triphenylphosphin und einem Azodicarbonsäuredialkylester, oder mit einem Alkylencarbonat wie Ethylen- oder Propylencarbonat und nachträgliche Überfüh-

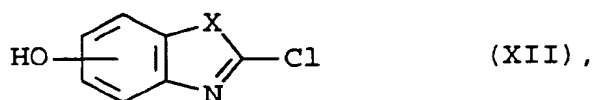


rung eines so erhaltenen  $\omega$ -Hydroxyalkoxy-Derivates in ein Chloralkoxy-, Bromalkoxy-, Alkyl- oder Arylsulfonyloxy-Derivat, erhalten.

Die Alkylierungen mit einem 1, $\omega$ -Dihalogenalkan oder einem Alkylencarbonat werden zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C, vorzugsweise jedoch zwischen 20°C und 80°C ausgeführt. Die Umsetzung nach Mitsunobu wird vorzugsweise in Glykoldimethylether oder Tetrahydrofuran bei 0-20°C ausgeführt. Die nachträgliche Überführung eines  $\omega$ -Hydroxyalkoxy-Derivates in ein  $\omega$ -aktiviertes Alkoxyderivat erfolgt durch Alkylierung der Hydroxygruppe mittels Methansulfonsäurechlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid oder durch Halogenierung nach Mitsunobu mit Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrabromkohlenstoff in Gegenwart von Triphenylphosphin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden aus den entsprechenden Methoxy- oder Ethoxyverbindungen, die literaturbekannt sind, oder nach literaturbekannten Verfahren, hergestellt werden können [J. Chem. Soc. 1487 (1956), J. Org. Chem. 33, 2858 (1968)], durch Etherspaltung mittels Bortribromid, Pyridinhydrochlorid oder Aluminiumchlorid erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII werden durch Diazotierung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der W<sup>4</sup> eine Aminogruppe darstellt, erhalten oder durch Alkylierung einer Verbindung



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII.

Eine so erhaltene Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel VIII oder XII läßt sich durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX in eine entsprechende Verbindung, in

- 16 -

der Z keine Bindung darstellt, überführen. Bedeutet hierbei in einer so erhaltenen Verbindung Z ein Schwefelatom, so läßt sich diese mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung, in der Z eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, überführen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterolbiosynthese, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase dar. Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung und Prophylaxe der Hypercholesterolämie, der Hyperlipoproteinämie und der Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens, Gangrän und andere.

Zur Behandlung dieser Erkrankungen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I dabei entweder alleine zur Monotherapie eingesetzt werden oder in Kombination mit anderen cholesterol- oder lipidsenkenden Substanzen zur Anwendung gelangen, wobei die Verbindungen vorzugsweise als orale Formulierung, gegebenenfalls auch in Form von Suppositorien als rektale Formulierung verabreicht werden können. Als Kombinationspartner kommen dabei beispielsweise in Frage:

- gallensäurebindende Harze wie z. B. Cholestyramin, Cholestipol und andere,
- Verbindungen, die die Cholesterolresorption hemmen, wie z. B. Sitosterol und Neomycin,
- Verbindungen, die in die Cholesterolbiosynthese eingreifen, wie z. B. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und andere,
- Squalen-Epoxidaseinhibitoren wie beispielsweise NB 598 und analoge Verbindungen sowie

- Squalen-Synthetaseinhibitoren wie beispielsweise Vertreter der Klasse der Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate und Squalestatin.

Als weitere mögliche Kombinationspartner sind noch zu erwähnen die Klasse der Fibrate, wie Clofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil und andere, Nikotinsäure, ihre Derivate und Analoge wie beispielsweise Acipimox sowie Probucol.

Desweiteren sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen. Cholesterol ist ein essentieller Zellbestandteil und muß für die Zellproliferation, d. h. Zellteilung, in ausreichender Menge vorhanden sein. Die Inhibierung der Zellproliferation durch Inhibierung der Cholesterolbiosynthese ist am Beispiel der glatten Muskelzellen mit dem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor des Mevinolintyps Lovastatin, wie eingangs erwähnt, beschrieben.

Als Beispiele für Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation zusammenhängen sind zunächst Tumorerkrankungen zu nennen. In Zellkultur- und in-vivo-Experimenten wurde gezeigt, daß die Senkung des Serumcholesterols oder der Eingriff in die Cholesterolbiosynthese durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren das Tumorstadium vermindert (Lancet 339, 1154-1156 [1992]). Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind deshalb aufgrund ihrer cholesterolsyntheseinhibitorischen Wirkung potentiell für die Behandlung von Tumorerkrankungen geeignet. Sie können dabei alleine oder zur Unterstützung bekannter Therapieprinzipien Verwendung finden.

Als weitere Beispiele sind hyperproliferative Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Keratosis und Keratinisierungsstörungen zu nennen. Der hier verwendete Ausdruck "Psoriasis" bezeichnet eine hyperproliferativ entzündliche Hauterkrankung, die den Regu-

lierungsmechanismus der Haut verändert. Insbesondere werden Läsionen gebildet, die primäre und sekundäre Veränderungen der Proliferation in der Epidermis, entzündliche Reaktionen der Haut und die Expression regulatorischer Moleküle wie Lymphokine und Entzündungsfaktoren beinhalten. Psoriatische Haut ist morphologisch durch einen verstärkten Umsatz von Epidermiszellen, verdickte Epidermis, abnormale Keratinisierung entzündlicher Zellinfiltrate in die Dermis und polymorphonucleäre Leukozyteninfiltration in die Epidermis, die eine Zunahme des Basalzellzyklus bedingt, gekennzeichnet. Zusätzlich sind hyperkeratotische und parakeratotische Zellen anwesend. Der Ausdruck "Keratosis", "Basalzellkarzinome", "Plattenepithelkarzinome" und "Keratinisierungsstörungen" bezieht sich auf hyperproliferative Hauterkrankungen, bei denen der Regulierungsmechanismus für die Proliferation und Differenzierung der Hautzellen unterbrochen ist.

Die Verbindungen der Formel I sind wirksam als Antagonisten der Hauthyperproliferation, d. h. als Mittel, die die Hyperproliferation menschlicher Keratinozyten hemmen. Die Verbindungen sind infolgedessen als Mittel zur Behandlung hyperproliferativer Hauterkrankungen wie Psoriasis, Basalzellkarzinomen, Keratinisierungsstörungen und Keratosis geeignet. Zur Behandlung dieser Krankheiten können die Verbindungen der Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden, wobei sie entweder alleine in Form der Monotherapie oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen eingesetzt werden können.

Des weiteren zu nennen sind durch chirurgische Maßnahmen wie PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) oder Bypass-Operationen ausgelöste hyperproliferative Gefäßerkrankungen wie Stenosen und Gefäßverschlüsse, die auf der Proliferation glatter Muskelzellen beruhen. Wie eingangs erwähnt läßt sich diese Zellproliferation bekanntlich durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren vom Mevinolintyp, wie Lovastatin, unterdrücken. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolsynthese sind auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I

geeignet zur Behandlung und Prophylaxe dieser Erkrankungen, wobei sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen, wie z. B. intravenös appliziertes Heparin, vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden können.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden. Die Gallensteinbildung wird dadurch ausgelöst, daß die Cholesterolkonzentration in der Galle die maximale Löslichkeit des Cholesterols in der Gallenflüssigkeit überschreitet, wodurch es zur Ausfällung des Cholesterols in Form von Gallensteinen kommt. Lipidsenker aus der Klasse der Fibrate führen zu einer erhöhten Ausscheidung von Neutralsteroiden über die Galle und erhöhen die Neigung zur Gallensteinbildung.

Im Gegensatz dazu führen Cholesterolbiosynthesehemmer wie Lovastatin oder Pravastatin zu keiner erhöhten Gallensteinbildung, sondern können im Gegenteil eine Reduktion der Cholesterolkonzentration in der Galle bewirken und damit den sogenannten lithogenen Index, ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Gallensteinbildung, vermindern. Dies ist beschrieben in Gut 31, 348-350 [1990] sowie in Z. Gastroenterol. 29, 242-245 [1991].

Darüber hinaus ist in Gastroenterology 102, No. 4, Pt. 2, A 319 [1992] die Wirksamkeit von Lovastatin bei der Auflösung von Gallensteinen, insbesondere in Kombination mit Ursodeoxycholsäure beschrieben. Aufgrund ihrer Wirkungsweise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I deshalb auch für die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden von Bedeutung. Sie können dabei entweder allein oder in Kombination mit bekannten Therapien wie beispielsweise der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure oder der Schockwellenlithotripsie vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden.

Schließlich sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Therapie von Infektionen durch pathogene Pilze wie

z. B. *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp. und andere. Wie bereits eingangs erwähnt ist das Endprodukt der Sterolbiosynthese im Pilzorganismus nicht Cholesterol, sondern das für die Integrität und Funktion der Pilzzellmembranen essentielle Ergosterol. Die Inhibierung der Ergosterolbiosynthese führt deshalb zu Wachstumsstörungen und gegebenenfalls zur Abtötung der Pilzorganismen.

Zur Behandlung von Mykosen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden. Dabei können sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten antimykotischen Wirkstoffen eingesetzt werden, insbesondere mit solchen, die in andere Stufen der Sterolbiosynthese eingreifen, wie beispielsweise den Squalen-Epoxidasehemmern Terbinafin und Naftifin oder den Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylaseinhibitoren vom Azol-Typ wie beispielsweise Ketoconazol und Fluconazol.

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Anwendung in der Geflügelhaltung. Die Senkung des Cholesterolgehaltes von Eiern durch Verabreichung des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors Lovastatin an Legehennen ist beschrieben (FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543 [1990]). Die Erzeugung cholesterolarmer Eier ist von Interesse, da die Cholesterolbelastung des Körpers durch Eier mit reduziertem Cholesterolgehalt ohne eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten vermindert werden kann. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolbiosynthese können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolarmer Eier Verwendung finden, wobei die Substanzen vorzugsweise als Zusatz zum Futter verabreicht werden.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde nach folgenden Methoden bestimmt:

I. Messung der Hemmung des  $^{14}\text{C}$ -Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide:

Methode:

Humane Hepatoma-Zellen (HEP-G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxid, Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200  $\mu\text{Mol/l}$  2- $^{14}\text{C}$ -Acetat für weitere zwei Stunden bei 37°C im Brutschrank weiterinkubiert.

Nach Ablösung der Zellen und Verseifen der Sterolester werden nach Extraktion Sterole mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in digitoninfällbare Sterole eingebaute  $^{14}\text{C}$ -Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Die Untersuchung der Hemmwirkung wurde bei Testkonzentrationen von  $10^{-7}$  Mol/l und  $10^{-8}$  Mol/l durchgeführt. Beispielfhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (1) bis (5) der allgemeinen Formel I bei diesen Testkonzentrationen angegeben:

- (1) 6-(2-Dimethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,
- (2) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol,
- (3) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol,
- (4) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-chlorphenoxy)-benzothiazol,
- (5) 2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,
- (6) 2-(4-Chlor-N-methyl-anilino)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol.

Die Prozentwerte, um die die obigen Verbindungen den  $^{14}\text{C}$ -Acetat-Einbau hemmen, sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Verbindung	$10^{-7}$ Mol/l	$10^{-8}$ Mol/l
(1)	-88	-63
(2)	-88	-69
(3)	-86	-73
(4)	-88	-82
(5)	-90	-77
(6)	-81	-68

Ein Vergleich mit dem in der EP-0 468 457-A1 in Beispiel 1 beschriebenen 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase-Hemmer in dem vorstehend beschriebenen Testmodell liefert Hemmwerte von 41 % bzw. 13 % bei Testkonzentrationen von  $10^{-5}$  und  $10^{-6}$  Mol/l. Dies zeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen den literaturbekannten deutlich überlegen sind.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen für die orale, rektale und topische Verabreichung einarbeiten.

Formulierungen für die orale Verabreichung umfassen beispielsweise Tabletten, Dragées und Kapseln. Für die rektale Verabreichung kommen vorzugsweise Suppositorien in Betracht. Die Tagesdosis beträgt zwischen 0,1 und 200 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht, bevorzugt ist jedoch eine Tagesdosis von 1 bis 100 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Bei topischer Anwendung können die Verbindungen in Zubereitungen, die etwa 1 bis 1000 mg, insbesondere 10 bis 300 mg Wirkstoff pro Tag enthalten, verabreicht werden. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.



Topische Formulierungen umfassen Gele, Cremes, Lotionen, Salben, Puder, Aerosole und andere herkömmliche Formulierungen zur Anwendung von Heilmitteln auf der Haut. Die Wirkstoffmenge für die topische Anwendung beträgt 1 bis 50 mg pro Gramm Formulierung, vorzugsweise jedoch 5 bis 20 mg pro Gramm Formulierung. Neben der Anwendung auf der Haut können die topischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung auch angewandt werden bei der Behandlung von Schleimhäuten, die der topischen Behandlung zugänglich sind. Beispielsweise können die topischen Formulierungen auf die Schleimhäute des Mundes, des unteren Colons und andere aufgebracht werden.

Zur Anwendung in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolarmer Eier werden die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I den Tieren nach den üblichen Methoden als Zusatz zu geeigneten Futtermitteln verabreicht. Die Konzentration der Wirkstoffe im Fertigfutter beträgt normalerweise 0,01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0,05 bis 0,5%.

Die Wirkstoffe können als solche dem Futter zugesetzt werden. So enthalten die erfindungsgemäßen Futtermittel für Legehennen neben dem Wirkstoff und gegebenenfalls neben einer üblichen Vitamin-Mineral-Mischung beispielsweise Mais, Sojabohnenmehl, Fleischmehl, Futterfett und Sojaöl. Zu diesem Futter wird eine der eingangs erwähnten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff in einer Konzentration von 0,01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0,05 bis 0,5% zugemischt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel A

Bis-(2-amino-5-methoxy-phenyl)-disulfid

50 g (0.277 Mol) 2-Amino-6-methoxy-benzothiazol und 200 g (3.0 Mol) 85%iges Kaliumhydroxid werden in 500 ml Wasser 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man auf 5°C ab und tropft in 30 Minuten 15 ml 35%iges Wasserstoffperoxid zu. Nach beendeter Zugabe wird unter Kühlung mit 200 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Man rührt 30 Minuten nach, saugt dann den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 40 g (97.3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 78-80°C,

Massenspektrum:

Ber.: m/e = 308

Gef.: m/e = 308

Analog Beispiel A wird erhalten:

Bis-(2-amino-5-ethoxy-phenyl)-disulfid.

Beispiel B

2-Amino-5-methoxy-thiophenol

34.3 g (0.19 Mol) 2-Amino-6-methoxy-benzothiazol und 140 g (2.5 Mol) 85%iges Kaliumhydroxid werden in 350 ml Wasser 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wird abgekühlt und mit 200 ml konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Man rührt 30 Minuten nach, saugt den gebildeten Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 24.0 g (81.4 % der Theorie).

- 25 -

Analog Beispiel B wird erhalten:

2-Amino-5-ethoxy-thiophenol,  
aus 2-Amino-6-ethoxy-benzothiazol.

### Beispiel C

2-(4-Chlorbenzyl)-6-ethoxy-benzothiazol

#### Methode a

12.5 g (0.037 Mol) Bis-(2-amino-5-ethoxy-phenyl)-disulfid und 8.1 g (0.08 Mol) Triethylamin werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0.074 Mol 4-Chlorphenyllessigsäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, gibt dann auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt.

Man erhält 15.2 g (75.6 % der Theorie) kristallines Bis-[2-(4-chlorphenylacetyl-amino)-5-methoxy-phenyl]disulfid.

13 g (0.02 Mol) davon werden mit 10 g granuliertem Zink in 300 ml Ethanol und 30 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird filtriert und das Filtrat auf Eiswasser gegeben. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 6.0 g (50.8 % der Theorie), Schmelzpunkt: 87-89°C.

2-(4-Chlorbenzyl)-6-ethoxy-benzothiazol

#### Methode b

Zu 5.1 g (30 mMol) 2-Amino-5-ethoxy-thiophenol in 120 ml Dichlorethan gibt man 30 mMol frisch bereitetes 4-Chlorphenylacetylchlorid und erhitzt 90 Minuten auf Rückflußtemperatur. Dann wird abgekühlt, auf wässrige Sodalösung gegeben und mit Dichlorethan extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird an Kieselgel säulen-

- 26 -

chromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 4:1).

Ausbeute: 3.3 g (36.2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 87-89°C.

2-(4-Chlorbenzyl)-6-methoxy-benzothiazol

Methode c

1.55 g (10 mMol) 2-Amino-5-methoxy-thiophenol gibt man zu einer 120°C heißen Mischung aus 1.70 g (10 mMol) 4-Chlorphenylethylsäure und 10 g Polyphosphorsäure.

Anschließend erhitzt man 30 Minuten auf 140-150°C, gibt dann auf Eis und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel:

Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1),

Ausbeute: 1.2 g (41.5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 64-66°C.

Analog werden hergestellt:

6-Methoxy-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol  
(Methode a),

Ausbeute: 92.7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 63-64°C.

6-Ethoxy-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol  
(Methode a),

Ausbeute: 55.1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 62-63°C.

6-Ethoxy-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol (Methode c),

Ausbeute: 20.8 % der Theorie, Öl.

2-(4-Fluorbenzyl)-6-methoxy-benzothiazol (Methode a),

Ausbeute: 74.2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 64-66°C.

- 27 -

2-(Cyclohexylmethyl)-6-ethoxy-benzothiazol (Methode b),  
Ausbeute: 29 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(pyridyl-4-methyl)-benzothiazol (Methode b; es  
wird 4-Pyridylelessigsäuremethylester eingesetzt),  
Ausbeute: 13.8 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 69-70°C.

6-Methoxy-2-(pyridyl-2-methyl)-benzothiazol (Methode b; es  
wird 2-Pyridylelessigsäureethylester eingesetzt),  
Ausbeute: 19.1 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(thienyl-2-methyl)-benzothiazol (Methode a),  
Ausbeute: 63.7 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(naphthyl-2-methyl)-benzothiazol (Methode a),  
Ausbeute: 91.3 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(naphthyl-1-methyl)-benzothiazol (Methode a),  
Ausbeute: 39.9 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 59-61°C.

2-Benzyl-6-ethoxy-benzothiazol (Methode b),  
Ausbeute: 46.8 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol  
(Methode a),  
Ausbeute: 59.7 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(n-pentyl)-benzothiazol (Methode c),  
Ausbeute: 38 % der Theorie, Öl.

2-tert. Butyl-6-methoxy-benzothiazol (Methode c),  
Ausbeute: 18.1 % der Theorie, Öl.

- 28 -

6-Methoxy-2-(2-methyl-propyl)-benzothiazol (Methode c),  
Ausbeute: 23.5 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-phenyl-benzothiazol (Methode b),  
Ausbeute: 17.6 % der Theorie.

2-(4-Chlorbenzyl)-4-methoxy-benzothiazol (aus 2-Amino-4-methoxy-benzothiazol nach Methode a),  
Ausbeute: 12.5 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-(2-phenylethenyl)-benzothiazol (Methode c),  
Ausbeute: 8.5 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 108-109°C.

2-(Cyclohexylmethyl)-6-methoxy-benzothiazol (Methode c),  
Ausbeute: 35.2 % der Theorie, Öl.

6-Methoxy-2-(2-phenylethyl)-benzothiazol (Methode c),  
Ausbeute: 22,7 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: ab 68°C.

#### Beispiel D

6-Methoxy-2-(1-methylpyrrolyl-2-methyl)-benzothiazol und  
6-Methoxy-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol

---

##### a) 2-Brommethyl-6-methoxy-benzothiazol

7,75 g (50 mMol) 2-Amino-5-methoxy-thiophenol werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung mit 14.1 g (70 mMol) Bromacetyl bromid versetzt. Dann erhitzt man 1 Stunde auf Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen gibt man festes Kaliumcarbonat bis zur Beendigung des Schäumens zu, filtriert und engt das Filtrat ein. Der Einengungsrückstand wird an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt. (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1).  
Ausbeute: 6.8 g (52.7 der Theorie),  
Schmelzpunkt: 90-91°C.

- b) 6-Methoxy-2-(1-methylpyrrolyl-2-methyl)-benzothiazol (A)  
und 6-Methoxy-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol (B)

Zu 26.3 g (0.102 Mol) 2-Brommethyl-6-methoxy-benzothiazol in 400 ml Methylenchlorid gibt man zunächst 82.7 g (1.02 Mol) N-Methylpyrrol und anschließend 20.0 g (0.15 Mol) Aluminiumchlorid. Nach 16 Stunden Rühren bei 65°C zersetzt man mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extrakte werden getrocknet, eingeeengt und der Einengungsrückstand an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt. (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 5:1).

Ausbeute an A: 1.8 g (6.8 % der Theorie), Öl,

Ausbeute an B: 7.8 g (29.6 % der Theorie), Öl.

#### Beispiel E

##### 2-(4-Chlorbenzyl)-5-methoxy-benzothiazol

- a) 4-Chlor-N-(2-Chlor-5-methoxy-phenyl)-phenylacetamid

5.8 g (30 mMol) 2-Chlor-5-methoxyanilin-hydrochlorid werden zusammen mit 7.08 g (70 mMol) Triethylamin in 100 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung mit 5.86 g (31 mMol) 4-Chlorphenylacetylchlorid tropfenweise versetzt. Nach 2 Stunden Rühren gibt man auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Der Einengungsrückstand wird aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Schmelzpunkt: 149-151°C.

- b) 4-Chlor-N-(2-chlor-5-methoxyphenyl)-phenylthioacetamid

2.25 g (7.25 mMol) der vorstehend beschriebenen Verbindung und 2.93 g (7.25 mMol) Lawesson's Reagenz werden in 75 ml Toluol 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Dann wird mit wässriger Sodälösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Einengungsrückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/

- 30 -

Essigsäureethylester = 3:1).

Ausbeute: 2.0 g (84.6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 90-92°C.

c) 2-(4-Chlorbenzyl)-5-methoxy-benzothiazol

6.6 g (20.2 mMol) der vorstehend beschriebenen Verbindung werden mit 2.26 g (20.2 mMol) Kalium-tert.butylat in 100 ml Sulfolan 8 Stunden auf 160-165°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 4:1).

Ausbeute: 1.88 g (32.1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 83-85°C.

Beispiel F

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-ethoxy-benzothiazol

a) 2-Chlor-6-ethoxy-benzothiazol

20 g (0.103 Mol) 2-Amino-6-ethoxy-benzothiazol werden in 100 ml Eisessig und 52 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung mit 7.4 g (0.108 Mol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser diazotiert. Anschließend wird die Lösung des Diazoniumsalzes portionsweise zu einer Suspension von 13.6 g (0.137 Mol) Kupfer-I-chlorid in 65 ml konzentrierter Salzsäure gegeben und 20 Minuten bei 30°C nachgerührt. Dann wird mit 800 ml Eiswasser verdünnt und das gebildete Kristallinat abgesaugt. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1).

Ausbeute: 61.7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 60-61°C.

b) 2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-ethoxy-benzothiazol

4.5 g (21 mMol) des vorstehend beschriebenen Produktes werden mit 3.2 g (22 mMol) 4-Chlorthiophenol und 6.9 g (50 mMol) Ka-



- 31 -

liumcarbonat 5 Stunden in 100 ml Dimethylformamid bei 120°C gerührt. Dann gibt man auf Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester. Der nach dem Trocknen und Einengen der Extrakte erhaltene Rückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 4:1).

Ausbeute: 5.9 g (87.3 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 73-74°C.

Analog zu Beispiel F werden erhalten:

6-Ethoxy-2-(4-fluorphenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 98 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 60-61°C.

2-(4-Chlor-N-methyl-anilino)-6-ethoxy-benzothiazol (als Base wird Natriumhydrid eingesetzt),  
Ausbeute: 57.1 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 90-92°C.

6-Ethoxy-2-(N-methyl-anilino)-benzothiazol (als Base wird Natriumhydrid eingesetzt),  
Ausbeute: 27.5 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-phenylmercapto-benzothiazol,  
Ausbeute: 90.5 % der Theorie, Öl.

#### Beispiel G

##### 2-(4-Cyanophenylmercapto)-6-ethoxy-benzothiazol

2.11 g (10 mMol) 6-Ethoxy-2-mercapto-benzothiazol werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 1.33 g (11 mMol) 4-Fluorbenzonitril und 2.76 g (20 mMol) Kaliumcarbonat 2.5 Stunden bei 140°C gerührt. Dann gibt man auf Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester.

- 32 -

Die eingeengten Extrakte werden an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 3:1).

Ausbeute: 0.63 g (20.2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 86-88°C.

Analog Beispiel G werden erhalten:

6-Ethoxy-2-(2.2-dimethyl-propylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 90.4 % der Theorie, Öl.

2-Benzylmercapto-6-ethoxy-benzothiazol,

Ausbeute: 87.9 % der Theorie,

Schmelzpunkt : 61-62°C.

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-ethoxy-benzothiazol,

Ausbeute: 85.5 % der Theorie,

Schmelzpunkt : 81-82°C.

2-tert. Butylmercapto-6-ethoxy-benzothiazol,

Ausbeute: 11.2 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-(2-methyl-4-nitro-phenylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 91 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-(2-phenylethylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 87 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-(n-hexylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 65.5 % der Theorie, Öl.

6-Hydroxy-2-[(4-methyl-4-pentenyl-1)-mercapto]-benzothiazol,

Ausbeute: 35.2 % der Theorie, Öl.

6-Ethoxy-2-[4-(trifluormethyl)phenylmercapto]-benzothiazol,

Ausbeute: 89.4 % der Theorie.

- 33 -

6-Ethoxy-2-(4-nitrophenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 70.8 % der Theorie,  
Schmelzpunkt : 103-104°C.

6-Ethoxy-2-(2-methyl-propylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 69.9 % der Theorie, Öl.

6-Hydroxy-2-triphenylmethylmercapto)-benzothiazol,  
aus 6-Hydroxy-2-mercapto-benzothiazol und Triphenylmethyl-  
chlorid,  
Ausbeute: 83.6 % der Theorie.

#### Beispiel H

##### 2-(4-Fluorphenylmercapto)-6-hydroxy-benzothiazol

1.17 g (3.83 mMol) 6-Ethoxy-2-(4-fluorphenylmercapto)-benzothiazol in 25 ml Methylenchlorid werden bei 0-5°C mit 2.5 g (10 mMol) Bortribromid versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird auf wässrige Sodalösung gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 1.03 g (97 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 168-171°C.

Analog Beispiel H werden erhalten:

2-Chlor-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: .96 % der Theorie.

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 85.4 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 177-180°C.

2-(2.2-Dimethyl-propylmercapto)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 93.3 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 126-128°C.

6-Hydroxy-2-[4-(trifluormethyl)benzylmercapto]-benzothiazol,  
Ausbeute: 89.4 % der Theorie.

6-Hydroxy-2-mercapto-benzothiazol,  
Ausbeute: 62.7 % der Theorie.

2-Benzylmercapto-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 87 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 154-155°C.

6-Hydroxy-2-(n-hexylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 65.5 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 90-92°C.

6-Hydroxy-2-(2-phenylethylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 87 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 123-124°C.

6-Hydroxy-2-(2-methyl-propylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 69.9 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 173-175°C.

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 30 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 160-162°C.

6-Hydroxy-2-(2-methyl-4-nitro-phenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 89 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 220-225°C.

6-Hydroxy-2-phenylmercapto-benzothiazol,  
Ausbeute: 92 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: amorph.

2-(4-Cyanophenylmercapto)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 31.1 % der Theorie.

- 35 -

6-Hydroxy-2-(4-nitrophenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 81.6 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 200-201°C.

6-Hydroxy-2-(N-methyl-anilino)-benzothiazol,  
Ausbeute: 87 % der Theorie.

2-(4-Chlor-N-methyl-anilino)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 58.9 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: amorph.

6-Hydroxy-2-(2-phenylethenyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 78.9 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 223-225°C.

2-(4-Chlorbenzyl)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 43.7 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 173-175°C.

2-Benzyl-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 91 % der Theorie.

6-Hydroxy-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol,  
Ausbeute: 80.2 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 152-154°C.

2-Cyclohexylmethyl-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 81.2 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 164-165°C.

6-Hydroxy-2-(n-pentyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 83.2 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 92-93°C.

6-Hydroxy-2-(2-methyl-propyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 58.1 % der Theorie,

- 36 -

Schmelzpunkt: 140-142°C.

2-tert. Butyl-6-hydroxy-benzothiazol,

Ausbeute: 72.5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-178°C.

2-(4-Fluorbenzyl)-6-hydroxy-benzothiazol,

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164-166°C.

2-(2-Phenylethyl)-6-hydroxy-benzothiazol,

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-172°C.

2-(4-Chlorbenzyl)-4-hydroxy-benzothiazol,

Ausbeute: 90.7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127-130°C.

2-(4-Chlorbenzyl)-5-hydroxy-benzothiazol,

Ausbeute: 50.6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-113°C.

#### Beispiel I

##### 6-Hydroxy-2-(pyridyl-2-methyl)-benzothiazol

0.95 g (3.7 mMol) 6-Methoxy-2-(pyridyl-2-methyl)-benzothiazol und 9.5 g Pyridinhydrochlorid werden 2 Stunden bei 180°C gerührt. Dann gibt man auf Wasser, sättigt mit Natriumchlorid und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Fließmittel: Essigsäureethylester).

Ausbeute: 0.52 g (58.0 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 122-124°C.

Analog Beispiel I werden erhalten:

- 37 -

6-Hydroxy-2-(pyridyl-4-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 30.4 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 196-199°C.

6-Hydroxy-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 26.6 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 159-161°C.

6-Hydroxy-2-(thienyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 71.0 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 146-149°C.

2-(4-Fluorbenzyl)-6-hydroxy-benzothiazol,  
Ausbeute: 91.7 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 166°C.

#### Beispiel K

##### 6-Hydroxy-2-(naphthyl-2-methyl)-benzothiazol

0.97 g (3.18 mMol) 6-Methoxy-2-(naphthyl-2-methyl)-benzothiazol werden in 30 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 0.85 g (6.4 mMol) Aluminiumchlorid 90 Minuten bei 80°C gerührt. Dann gibt man auf Eis/Salzsäure und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Der Eingengungsrückstand wird mit Diisopropylether digeriert und das Kristallisat abgesaugt.

Ausbeute: 0.6 g (64.8 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 152-154°C.

Analog werden erhalten:

6-Hydroxy-2-(naphthyl-1-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 91.5 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 176-178°C.

6-Hydroxy-2-(1-methylpyrrolyl-2-methyl)-benzothiazol und  
6-Hydroxy-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol,  
hergestellt als Gemisch aus dem Gemisch der entsprechenden  
6-Methoxyverbindungen,  
Ausbeute: 47.4 % der Theorie.

#### Beispiel L

##### 2-Benzylsulfonyl-6-hydroxy-benzothiazol

0.45 g (2 mMol) 2-Benzylmercapto-6-hydroxy-benzothiazol werden  
in 15 ml warmem Eisessig gelöst und bei 50°C mit 2.5 ml  
35%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Man rührt 1 Stunde bei  
50°C und 20 Minuten bei 100°C. Dann gibt man auf Wasser, neu-  
tralisiert mit Soda und extrahiert mit Essigsäureethylester.  
Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Einengungs-  
rückstand wird mit wenig Ether digeriert und abgesaugt.

Ausbeute: 60.6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188-189°C.

#### Beispiel M

##### 2-(4-Chlorbenzyl)-6-hydroxy-benzoxazol

###### a) 4-Chlor-N-(2,4-dimethoxy-phenyl)-phenylacetamid

Zu 3.56 g (20 mMol) 2,4-Dimethoxyanilin und 2.53 g (25 mMol)  
Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid, tropft man unter Eis-  
kühlung 3.97 g (21 mMol) 4-Chlorphenylacetylchlorid. Man rührt  
noch 1 Stunde bei Raumtemperatur, gibt dann auf verdünnte  
Salzsäure und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extrakte  
werden getrocknet und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird  
mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 5.2 g (85.0 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-135°C.

###### b) 4-Chlor-N-(2,4-dihydroxy-phenyl)-phenylacetamid



- 39 -

Hergestellt durch Etherspaltung der vorstehenden Verbindung mit Bortribromid analog Beispiel H.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178-179°C.

c) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-hydroxy-benzoxazol

1.5 g (5.4 mMol) der vorstehenden Verbindung werden in 20 ml Glykoldimethylether gelöst und nach Zugabe von 150 mg p-Toluolsulfonsäure 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird auf Wasser gegeben und der gebildete Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0.65 g (46 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 167-168°C.

Beispiel N

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol

2.9 g (11 mMol) 2-(4-Fluorbenzyl)-6-hydroxy-benzothiazol werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man gibt nacheinander 1.9 g (15 mMol) 2-Bromethanol und 4.0 g (15 mMol) Triphenylphosphin zu und versetzt dann bei Raumtemperatur tropfenweise mit 2.6 g (15 mMol) Azodicarbonsäurediethylester. Nach Rühren über Nacht wird eingeengt und an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1).

Ausbeute: 65.5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108-110°C.

Analog werden hergestellt:

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 75.6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 105-107°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 55.9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 102-103°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-fluorphenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 83.1 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 98-100°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 75 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 85-87°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzoxazol,  
Ausbeute: 88.4 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 58-60°C.

5-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 61.5 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 93-94°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(naphthyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 77.7 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 107-109°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(naphthyl-1-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 56.6 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 117-118°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(thienyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 74.6 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 79-80°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(pyridyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 93 % der Theorie, Öl.

6-(2-Bromethoxy)-2-(pyridyl-4-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 66.4 % der Theorie.

2-tert. Butyl-6-(2-bromethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 78.5 % der Theorie, Öl.

6-(2-Bromethoxy)-2-(n-pentyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 19.2 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 48-50°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-cyclohexylmethyl-benzothiazol,  
Ausbeute: 65.7 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 50-53°C.

### Beispiel 0

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol

a) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-hydroxyethoxy)-benzothiazol  
1.05 g (3.8 mMol) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-hydroxy-benzothiazol und  
0.67 g (7.6 mMol) Ethylencarbonat werden in 20 ml Dimethyl-  
formamid gelöst und nach Zugabe von 2.1 g (15.2 mMol) Kalium-  
carbonat 2 Stunden bei 120°C gerührt. Dann gibt man auf Wasser  
und extrahiert mit Essigsäureethylester. Nach dem Einengen der  
Extrakte wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt  
(Fließmittel: Essigsäureethylester).

Ausbeute: 1.6 g (69 % der Theorie).

b.) 6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol  
1.6 g (5.0 mMol) der vorstehend beschriebenen Verbindung wer-  
den in 25 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 1.45 g  
(5.5 mMol) Triphenylphosphin und 1.83 g (5.5 mMol) Tetrabrom-  
methan 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird einge-  
engt und der Einengungsrückstand an Kieselgel säulenchromato-  
graphisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäure-  
methylester = 4:1).

Ausbeute: 4.47 g (77.3 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 106°C.

Analog Beispiel 0 werden hergestellt:

- 42 -

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 51.4 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 91-92°C.

6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 58.6 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 106-108°C.

#### Beispiel P

6-(4-Brombutyloxy)-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol

---

0.74 g (2.5 mMol) 6-Hydroxy-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2.16 g (10 mMol) 1.4-Dibrombutan und 2.07 g (15 mMol) Kaliumcarbonat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man auf Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 4:1).  
Ausbeute: 0.85 g (79.3 % der Theorie), Öl.

Analog Beispiel P werden erhalten:

6-(4-Brombutyloxy)-2-(4-chlorbenzylmercapto)-benzothiazol,  
Ausbeute: 90.3 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 69-71°C.

6-(6-Bromhexyloxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 60 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 65°C.

6-(4-Brombutyloxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 93 % der Theorie, Öl.

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

2-(2-Chlorphenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol

---

a) 2-Chlor-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol

3.15 g (16.7 mMol) 2-Chlor-6-hydroxy-benzothiazol werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 5.68 g (33 mMol) 2-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid und 8.3 g (60 mMol) Kaliumcarbonat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man auf Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1).

Ausbeute: 3.9 g (81.7 % der Theorie), Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.65 (q, 4H); 2.9 (t, 2H); 4.09 (t, 2H);  
7.08 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

b) 2-(2-Chlorphenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol

---

0.43 g (1.5 mMol) der vorstehend beschriebenen Verbindung werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.29 g (2 mMol) 2-Chlor-thiophenol und 0.69 g (5 mMol) Kaliumcarbonat 2 Stunden bei 120°C gerührt. Dann wird wie vorstehend aufgearbeitet.

Ausbeute: 0.55 g (93.3 % der Theorie), Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.06 (t, 6H); 2.62 (q, 4H); 2.88 (t, 2H); 4.06 (t, 2H);  
7.04 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.23-7.46 (m, 2H); 7.55 (dd, 1H);  
7.71 (dd, 1H); 7.8 (dd, 1H).

Analog Beispiel 1 werden erhalten:

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 81.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.06 (t, 6H); 2.63 (q, 4H); 2.87 (t, 2H); 4.05 (t, 2H);  
7.02 (dd, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.63 (d, 2H);  
7.78 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-methylphenylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 93 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.05 (t, 6H); 2.43 (s, 3H); 2.62 (q, 4H); 2.87 (t, 2H);  
4.03 (t, 2H); 7.0 (dd, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.27 (d, 2H);  
7.6 (d, 2H); 7.75 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-benzothiazol,

aus 2-Chlor-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol und 4-Methylphenylsulfinsäure-natriumsalz,

Ausbeute: 95.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.06 (t, 6H); 2.42 (s, 3H); 2.64 (q, 4H); 2.9 (t, 2H);  
4.1 (t, 2H); 7.16 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.36 (d, 2H);  
8.0 (m, 3H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-phenoxy-benzothiazol,

aus 2-Chlor-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol und Phenol  
in Gegenwart von Kalium-tert.butylat,

Ausbeute: 85.5 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.65 (q, 4H); 2.88 (t, 2H); 4.06 (t, 2H);  
6.99 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.22-7.51 (m, 5H); 7.62 (d, 1H).

2-tert. Butylmercapto-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

- 45 -

Ausbeute: 57 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 6H); 1.52 (s, 9H); 2.56 (q, 4H); 2.8 (t, 2H);  
4.08 (t, 2H); 7.09 (dd, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.86 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorphenylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 93.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.95 (t, 6H); 2.54 (q, 4H); 2.77 (t, 2H); 4.03 (t, 2H);  
7.04 (dd, 1H); 7.21-7.5 (m, 2H); 7.54 (d, 1H); 7.73 (d, 1H);  
7.79-7.92 (m, 2H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(pyridyl-2-mercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 94.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 6H); 2.55 (q, 4H); 2.81 (t, 2H); 4.09 (t, 2H);  
7.11 (dd, 1H); 7.34-7.46 (m, 1H); 7.58-7.71 (m, 2H);  
7.8-7.95 (m, 2H); 8.6 (dd, 1H).

2-(4-(Chlorphenoxy)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

aus 2-Chlor-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol und

4-Chlorphenol in Gegenwart von Kalium-tert.butylat,

Ausbeute: 63.7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 60-62°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 6H); 2.55 (q, 4H); 2.78 (t, 2H); 4.04 (t, 2H);  
7.02 (dd, 1H); 7.41-7.64 (m, 6H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(pyridyl-4-mercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 88.9 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.55 (q, 4H); 2.81 (t, 2H); 4.09 (t, 2H);  
7.14 (dd, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.7 (d, 1H); 7.91 (d, 1H);  
8.58 (d, 2H).

Beispiel 22-(4-Chlorphenylmercapto)-6-(3-diethylamino-propoxy)-benzothiazol

0.59 g (2 mMol) 2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-hydroxy-benzothiazol und 0.74 g (4 mMol) 3-Diethylaminopropylchlorid-hydrochlorid werden in 20 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zugabe von 1.38 g (10 mMol) Kaliumcarbonat 4 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingeeengt und der Einengungsrückstand an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.66 g (81.1 % der Theorie), Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.92 (t, 6H); 1.8 (m, 2H); 2.35-2.58 (q+t, 6H); 4.02 (t, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.7-7.85 (m, 3H).

Analog werden hergestellt:

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-[2-(morpholinyl-1)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 76.2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 91-92°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

2.48 (t, 4H); 2.7 (t, 2H); 3.56 (t, 4H); 4.1 (t, 2H); 7.08 (dd, 1H); 7.52-7.85 (2m, 6H).

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 84.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.06 (t, 6H); 2.63 (q, 4H); 2.87 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.78 (d, 1H).



- 47 -

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-phenylmercapto-benzothiazol,

Ausbeute: 77.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.05 (t, 6H); 2.62 (q, 4H); 2.87 (t, 2H); 4.04 (t, 2H);  
7.0 (dd, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.45 (m, 3H); 7.7 (m, 2H);  
7.77 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[(2-methyl-4-nitro-phenyl)mercapto]-benzothiazol,

Ausbeute: 64.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.09 (t, 6H); 2.58 (s, 3H); 2.67 (q, 4H); 2.93 (t, 2H);  
4.11 (t, 2H); 7.1 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.69 (d, 1H);  
7.84 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 8.2 (d, 1H).

2-Benzylmercapto-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 75.2 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.64 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 4.08 (t, 2H);  
4.56 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.2-7.49 (m, 6H); 7.78 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 61.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.64 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 4.08 (t, 2H);  
4.51 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.32 (AB, 4H);  
7.78 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(3-diethylamino-propoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 86.9 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.04 (t, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.55 (q, 4H); 2.60 (m, 2H);  
4.05 (t, 2H); 4.51 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H);  
7.32 (AB, 4H); 7.78 (d, 1H).

- 48 -

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-[2-(piperidinyl-1)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 90.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.38-1.73 (2m, 6H); 2.51 (bm, 4H); 2.8 (t, 2H); 4.15 (t, 2H);  
4.51 (s, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.33 (AB, 4H);  
7.78 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-[2-(pyrrolidinyl-1)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 86.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.8 (bm, 4H); 2.62 (bm, 4H); 2.92 (t, 2H); 4.14 (t, 2H);  
4.50 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.32 (AB, 4H);  
7.78 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 55-58°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

2.35 (s, 6H); 2.75 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.51 (s, 2H);  
7.06 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.32 (AB, 4H); 7.77 (d, 1H).

2-(4-Cyanophenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 47.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.65 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 4.09 (t, 2H);  
7.1 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.65 (s, 4H); 7.87 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-nitrophenylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 91.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

- 49 -

1.07 (t, 6H); 2.65 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 4.09 (t, 2H);  
7.1 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.89 (d, 1H);  
8.22 (d, 2H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(2,2-dimethyl-propylmercapto)-  
benzothiazol,

Ausbeute: 75.6 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.07 (t+s, 15H); 2.65 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 3.34 (s, 2H);  
4.08 (t, 2H); 7.00 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.72 (d, 1H).

6-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-2-(2,2-dimethyl-propylmercapto)-  
benzothiazol,

Ausbeute: 88.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

0.95-1.13 (m, 21H); 2.85 (t, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.34 (s, 2H);  
3.92 (t, 2H); 6.99 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.73 (d, 1H).

2-(2-Methyl-propylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzo-  
thiazol,

Ausbeute: 88.5 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.06 (m, 12H); 2.07 (m, 1H); 2.64 (m, 4H); 2.90 (t, 2H);  
3.21 (d, 2H); 4.08 (t, 2H); 7.0 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H);  
7.73 (d, 1H);

Hydrochlorid (aus Ether): Schmelzpunkt: 131-133°C.

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(n-hexylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 87.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

0.9 (m, 3H); 1.08 (t, 6H); 1.2-1.6 (m, 6H); 1.7-1.9 (m, 2H);  
2.64 (q, 4H); 2.9 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.08 (t, 2H);  
7.01 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.74 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(2-phenylethylmercapto)-benzo-  
thiazol,

Ausbeute: 90.5 % der Theorie, Öl,.

- 50 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.65 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 3.12 (t, 2H);  
3.55 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 7.03 (dd, 1H); 7.18-7.40 (m, 6H);  
7.76 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-triphenylmethylmercapto-benzothiazol,

Ausbeute: 39.0 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.03 (t, 6H); 2.59 (q, 4H); 2.84 (t, 2H); 3.85 (t, 2H);  
6.79 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.15-7.55 (m, 16H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[(4-methyl-4-pentenyl-1)-mercapto]-benzothiazol,

Ausbeute: 94.6 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.07 (t, 6H); 1.65 (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 2.50 (m, 2H);  
2.65 (q, 4H); 2.90 (t, 2H); 3.30 (t, 2H); 4.08 (t, 2H);  
5.21 (t, 1H); 7.0 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.73 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-benzylsulfonyl-benzothiazol,

Ausbeute: 89.2 % der Theorie, wachsartig,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.08 (t, 6H); 2.66 (q, 4H); 2.93 (t, 2H); 4.11 (t, 2H);  
4.71 (s, 2H); 7.16-7.40 (m, 7H); 8.10 (d, 1H).

2-(4-Chlor-N-methyl-anilino)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 68.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.95 (t, 6H); 2.54 (q, 4H); 2.76 (t, 2H); 3.51 (s, 3H);  
3.98 (t, 2H); 6.9 (dd, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.44 (d, 1H);  
7.56 (s, 4H).

- 51 -

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(N-methyl-anilino)-benzothiazol,  
Ausbeute: 17 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.09 (t, 6H); 2.65 (q, 4H); 2.9 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 4.06 (t, 2H); 6.92 (dd, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.3-7.56 (m, 6H).

2-Benzyl-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 11 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.07 (t, 6H); 2.64 (q, 4H); 2.89 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 4.38 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.2-7.43 (m, 6H); 7.85 (d, 1H).

2-Benzyl-6-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 11 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

2.21 (s, 6H); 2.64 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.20-7.45 (m, 5H); 7.59 (d, 1H); 7.82 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 37 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.07 (t, 6H); 2.64 (q, 4H); 2.89 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 4.35 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.30 (s, 4H); 7.85 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-4-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 83.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 6H); 2.58 (q, 4H); 2.85 (t, 2H); 4.21 (t, 2H); 4.46 (s, 2H); 7.03 (d, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.41 (s, 4H); 7.53 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 49 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.0 (t, 6H); 2.58 (q, 4H); 2.82 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.44 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.48 (d, 1H); 7.83 (d, 1H).

- 52 -

Als Nebenprodukt wird erhalten:

2-(4-Chlorbenzoyl)-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 25 % der Theorie, Öl.

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(morpholinyl-1)ethoxy]-benzothiazol,  
Ausbeute: 37,1 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

2.59 (t, 4H); 2.82 (t, 2H); 3.73 (t, 4H); 4.15 (t, 2H);  
4.36 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.2-7.4 (m, 5H); 7.86 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 60.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.96 (t, 6H); 2.54 (q, 4H); 2.78 (t, 2H); 4.05 (t, 2H);  
4.4 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.42 (m, 2H);  
7.59 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

Als Nebenprodukt wird erhalten:

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzoyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 6 % der Theorie, Öl.

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(2-phenylethyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 38 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.0 (t, 6H); 2.58 (q, 4H); 2.82 (t, 2H); 3.14 (t, 2H);  
3.38 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.12-7.37 (m, 5H);  
7.56 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoxazol,  
Ausbeute: 48.1 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.96 (t, 6H); 2.55 (q, 4H); 2.78 (t, 2H); 4.04 (t, 2H);  
4.30 (s, 2H); 6.91 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.39 (s, 4H);  
7.53 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-phenyl-benzothiazol,

Ausbeute: 83.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.09 (t, 6H); 2.66 (q, 4H); 2.92 (t, 2H); 4.12 (t, 2H);  
7.1 (dd, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.47 (m, 3H); 7.94 (d, 1H);  
8.05 (m, 2H).

2-Cyclohexylmethyl-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 68.9 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

0.9-1.43 (t+m, 11H); 1.57-1.95 (m, 6H); 2.65 (q, 4H);  
2.92 (m, 4H); 4.09 (t, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.3 (d, 1H);  
7.84 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(2-phenylethenyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 91.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.09 (t, 6H); 2.66 (q, 4H); 2.91 (t, 2H); 4.12 (t, 2H);  
7.08 (dd, 1H); 7.25-7.62 (m, 8H); 7.88 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(3-diethylamino-propoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 36 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.92 (t, 6H); 1.82 (m, 2H); 2.45 (q+t, 6H); 4.04 (t, 2H);  
4.42 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H), 7.4 (s, 4H); 7.58 (d, 1H);  
7.81 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diisopropylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 16 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (d, 12H); 2.78 (t, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.92 (t, 2H);  
4.41 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.57 (d, 1H);  
7.8 (d, 1H).

Als Nebenprodukt wird erhalten:

2-(4-Chlorbenzoyl)-6-(2-diisopropylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 18 % der Theorie,

- 54 -

Schmelzpunkt: 109-111°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.0 (d, 12H); 2.84 (t, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.03 (t, 2H);  
7.24 (dd, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.82 (d, 1H); 8.15 (d, 1H);  
8.48 (d, 2H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(1-methylpyrrolyl-2-methyl)-benzothiazol (A) und

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol (B),

hergestellt aus dem Gemisch der entsprechenden 6-Hydroxy-Verbindungen und säulenchromatographische Trennung auf neutralem Aluminiumoxid (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1),

Ausbeute (A): 13.2 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.97 (t, 6H); 2.54 (q, 4H); 2.79 (t, 2H); 3.5 (s, 3H);  
4.06 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.0 (m, 1H);  
6.7 (m, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

Ausbeute (B): 6.5 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.97 (t, 6H); 2.54 (q, 4H); 2.79 (t, 2H); 3.57 (s, 3H);  
4.12 (s, 2H); 5.96 (s, 1H); 6.67 (AB, 2H); 7.04 (dd, 1H);  
7.55 (d, 1H); 7.77 (d, 1H).

Ausgehend vom reinem 6-Hydroxy-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol erhält man (B) in einer Ausbeute von 87.3 % der Theorie.

### Beispiel 3

2-(4-Fluorbenzyl)-6-[2-(piperidiny1-1)ethoxy]-benzothiazol

266 mg (1 mMol) 6-(2-Bromethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol und 5 ml Piperidin werden 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und



- 55 -

nach dem Einengen an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 2:1).

Ausbeute: 0.3 g (81 % der Theorie), Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.29-1.59 (m, 6H); 2.43 (bt, 4H); 2.66 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.43 (m, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

Analog werden hergestellt:

6-(2-Diisoproylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 77.6 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (d, 12H); 2.78 (t, 2H); 3.01 (m, 2H); 3.92 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

2-(4-Fluorbenzyl)-6-[2-(pyrrolidinyl-1)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 54.3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 46-48°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.67 (m, 4H); 2.5 (m, 4H); 2.79 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

2-(4-Fluorbenzyl)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino)-ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 77.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.31 (s, 3H); 2.54 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.5 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.39 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.54 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 96.3 % der Theorie, Öl,

- 56 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
0.99 (t, 3H); 2.62 (q+t, 4H); 2.87 (t, 2H); 3.48 (t, 2H);  
4.06 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.01-7.24 (m, 3H); 7.35-7.5  
(m, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

2-(4-Fluorbenzyl)-6-[2-(4-methyl-piperazinyl-1)ethoxy]-benzo-  
thiazol,

Ausbeute: 68.5 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
2.12 (s, 3H); 2.3 (bs, 4H); 2.47 (bs, 4H); 2.69 (t, 2H);  
4.1 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.18 (m, 2H);  
7.42 (m, 2H); 7.59 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

6-[2-(2,6-Dimethyl-piperidiny1-1)ethoxy]-2-(4-fluorbenzyl)-  
benzothiazol,

Ausbeute: 82.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
0.93-1.4 (d+m, 3H); 1.4-1.68 (m, 3H); 2.5 (m, 2H);  
2.95 (t, 2H); 3.98 (t, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H);  
7.12-7.29 (m, 2H); 7.35-7.52 (m, 2H); 7.6 (d, 1H);  
7.82 (d, 1H).

2-(4-Fluorbenzyl)-6-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 50.1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 39-40°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
2.22 (s, 6H); 2.64 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 4.4 (s, 2H);  
7.06 (dd, 1H); 7.17 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.57 (d, 1H);  
7.81 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino)-  
ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 46-48°C,

- 57 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
2.3 (s, 3H); 2.54 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.51 (t, 2H);  
4.1 (t, 2H); 4.42 (s, 2H); 7.08 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H);  
7.57 (d, 1H); 7.82 (d, 1H).

6-[2-(Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)amino)-ethoxy]-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 71.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
2.67 (t, 4H); 2.94 (t, 2H); 3.48 (t, 4H); 4.08 (t, 2H);  
4.41 (s, 2H); 7.0-7.3 (m, 3H); 7.35-7.5 (m, 2H); 7.56 (d, 1H);  
7.82 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)-ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 95 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
1.0 (t, 3H); 2.6 (q+t, 4H); 2.87 (t, 2H); 3.48 (t, 2H);  
4.08 (t, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H);  
7.56 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

Hydrochlorid (aus Ether): Schmelzpunkt: hygroscopisch;

Oxalat (aus Aceton/Ether): Schmelzpunkt: 128-130°C.

6-[2-(Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 97.2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 82-84°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
2.64 (t, 4H); 2.92 (t, 2H); 3.45 (t, 4H); 4.08 (t, 2H);  
4.42 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.41 (s, 4H); 7.59 (d, 1H);  
7.82 (d, 1H);

Hydrochlorid (aus Ether): Schmelzpunkt: 136-138°C.

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-methoxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 71.4 % der Theorie, Öl,

- 58 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.67 (t, 2H); 2.76 (t, 2H); 2.94 (t, 2H); 3.24 (s, 3H);  
3.41 (t, 2H); 3.47 (t, 2H); 4.07 (t, 2H); 4.4 (s, 2H);  
7.07 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.55 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

6-[2-(Bis-N,N-(2-methoxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorbenzyl)-  
benzothiazol,

Ausbeute: 65.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

2.72 (t, 4H); 2.91 (t, 2H); 3.22 (s, 6H); 3.39 (t, 4H);  
4.05 (t, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H);  
7.59 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)-  
ethoxy]-benzoxazol,

Ausbeute: 64.1 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

0.99 (t, 3H); 2.61 (q+t, 4H); 2.86 (t, 2H); 3.48 (t, 2H);  
4.05 (t, 2H); 4.30 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H);  
7.4 (s, 4H); 7.53 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoxazol,

Ausbeute: 61.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.96 (t, 6H); 2.55 (q, 4H); 2.78 (t, 2H); 4.04 (t, 2H);  
4.30 (s, 2H); 6.91 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.39 (s, 4H);  
7.53 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 40.0 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.0 (t, 6H); 2.58 (q, 4H); 2.82 (t, 2H); 4.1 (t, 2H);  
4.44 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.48 (d, 1H);  
7.83 (d, 1H).

- 59 -

2-(4-Chlorbenzyl)-5-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)-ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 81.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD); Signale bei ppm:

1.0 (t, 3H); 2.62 (q+t, 4H); 2.88 (t, 2H); 3.49 (t, 2H);  
4.1 (t, 2H); 4.44 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H);  
7.48 (d, 1H); 7.84 (d, 1H).

5-[2-(Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 52.9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 49-50°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.69 (t, 4H); 2.96 (t, 2H); 3.49 (t, 4H); 4.1 (t, 2H);  
4.44 (s, 2H); 7.03 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.49 (d, 1H);  
7.85 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-5-[2-(piperidiny-1)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 49.2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 60-63°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.28-1.58 (bm, 6H); 2.44 (bt, 4H); 2.66 (t, 2H); 4.12 (t, 2H);  
4.45 (s, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.42 (s, 4H); 7.5 (d, 1H);  
7.87 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(piperidiny-1)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 75.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.25-1.6 (bm, 6H); 2.42 (t, 4H); 2.65 (t, 2H); 4.1 (t, 2H);  
4.41 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.6 (d, 1H);  
7.81 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)-ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 93.0 % der Theorie, Öl,

- 60 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
0.99 (t, 3H); 1.58 (m, 2H); 2.57 (q+t, 4H); 2.8 (t, 2H);  
3.47 (t, 2H); 4.06 (t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H);  
7.4 (s, 4H); 7.56 (d, 1H); 7.82 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(pyrrolidinyl-1)ethoxy]-benzothiazol,  
Ausbeute: 80.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
1.67 (m, 4H); 2.51 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.42 (s,  
2H); 7.08 (dd, 1H); 7.41 (s, 4H); 7.6 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diisopropylamino-ethoxy)-benzothiazol,  
Ausbeute: 42.0 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
0.98 (d, 12H); 2.78 (t, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.92 (t, 2H);  
4.41 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.57 (d, 1H);  
7.8 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[6-(N-allyl-N-methyl-amino)hexyloxy]-  
benzothiazol,

Ausbeute: 60 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
1.12-1.54 (bm, 6H); 1.6-1.82 (m, 2H); 2.08 (s, 3H);  
2.26 (t, 2H); 2.91 (d, 2H); 3.99 (t, 2H); 5.08 (d, 1H);  
5.14 (d, 1H); 5.67-5.89 (2dt, 1H); 7.06 (dd, 1H);  
7.41 (s, 4H); 7.58 (d, 1H); 7.8 (d, 1H).

6-[2-(N-Methyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-[4-(tri-  
fluormethyl)benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 79.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
2.3 (s, 3H); 2.54 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.5 (t, 2H);  
4.1 (t, 2H); 4.53 (s, 2H); 7.09 (dd, 1H); 7.59 (d, 1H);  
7.65 (AB, 4H); 7.82 (d, 1H).

- 61 -

6-[2-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-(2-methoxyethyl)amino)ethoxy]-  
2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 90.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.67 (t, 2H); 2.75 (t, 2H); 2.94 (t, 2H); 3.24 (s, 3H);  
3.45 (2t, 4H); 4.08 (t, 2H); 4.54 (s, 2H); 7.08 (dd, 1H);  
7.57 (d, 1H); 7.66 (AB, 4H); 7.82 (d, 1H).

6-(2-Dimethylamino-ethoxy)-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-  
benzothiazol,

Ausbeute: 63.2 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

2.23 (s, 6H); 2.68 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.55 (s, 2H);  
7.08 (dd, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.67 (AB, 4H); 7.82 (d, 1H).

6-[2-(Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-[4-(trifluor-  
methyl)benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 65.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.67 (t, 4H); 2.95 (t, 2H); 3.48 (t, 4H); 4.09 (t, 2H);  
4.54 (s, 2H); 7.08 (dd, 1H); 7.54-7.9 (m, 6H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-[4-(trifluor-  
methyl)benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 97.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.0 (t, 3H); 2.61 (q+t, 2H); 2.87 (t, 2H); 3.48 (t, 2H);  
4.06 (t, 2H); 4.53 (s, 2H); 7.08 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H);  
7.66 (AB, 4H); 7.82 (d, 1H).

6-[2-(Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlor-  
phenylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-94°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

2.64 (t, 4H); 2.91 (t, 2H); 3.44 (dt, 4H); 4.05 (t, 2H);  
7.07 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.76 (m, 3H).

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-(4-diethylamino-butoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 64.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.92 (t, 6H); 1.4-1.82 (2m, 4H); 2.32-2.55 (q+t, 6H);  
4.0 (t, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.61 (d, 2H);  
7.77 (m, 3H).

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(4-diethylamino-butoxy)-benzothiazol,

Ausbeute: 88.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.02 (t, 6H); 1.53-1.91 (2m, 4H); 2.51 (q+t, 6H);  
4.02 (t, 2H); 4.51 (s, 2H); 7.01 (dd, 1H); 7.21 (d, 1H);  
7.32 (AB, 4H); 7.28 (d, 1H).

6-[2-(Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorbenzylmercapto)-benzothiazol,

Ausbeute: 75.2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 60-62°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.80 (t, 4H); 3.03 (t, 2H); 3.63 (t, 4H); 4.11 (t, 2H);  
4.5 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.24-7.45 (2m, 5H); 7.78 (d, 1H).

2-(4-Fluorphenylmercapto)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 64.4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 48-49°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

2.28 (s, 3H); 2.5 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 3.5 (t, 2H);  
4.08 (t, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.3-7.47 (m, 2H); 7.5 (d, 1H);  
7.73 (d, 1H); 7.78-7.92 (m, 2H).

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 85.6 % der Theorie, Öl,



- 63 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
1.0 (t, 3H); 2.61 (q+t, 4H); 2.86 (t, 2H); 3.47 (t, 2H);  
4.05 (t, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.61 (d, 1H);  
7.7-7.85 (m, 3H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(2-methylpropyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 71.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
1.0 (t+d, 9H); 2.14 (m, 1H); 2.64 (q+t, 4H); 2.9 (t+d, 4H);  
3.5 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H);  
7.8 (d, 1H).

2-tert. Butyl-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 41.0 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
1.01 (t, 3H); 1.45 (s, 9H); 2.63 (q+t, 4H); 2.88 (t, 2H);  
3.49 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H);  
7.8 (d, 1H).

2-Cyclohexylmethyl-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 89.3 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
0.85-1.4 (t+bm, 8H); 1.5-1.9 (bm, 6H); 2.61 (q, 4H);  
2.9 (2t, 4H); 3.49 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 7.05 (dd, 1H);  
7.56 (d, 1H); 7.79 (d, 1H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(n-pentyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 85.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):  
0.9 (bt, 3H); 1.0 (t, 3H); 1.37 (bm, 4H); 1.8 (bm, 2H);  
2.61 (q+t, 4H); 2.89 (t, 2H); 3.04 (t, 2H); 3.49 (t, 2H);  
4.08 (t, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.79 (d, 1H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(naphthyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 52.0 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.95 (t, 6H); 2.54 (q, 4H); 2.78 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 4.59 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H); 7.44-7.62 (m, 4H); 7.78-8.0 (m, 5H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(naphthyl-1-methyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 75.6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 51-53°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

0.97 (t, 3H); 2.6 (q+t, 4H); 2.84 (t, 2H); 3.46 (t, 2H); 4.04 (t, 2H); 4.9 (s, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.44-7.7 (m, 5H); 7.81 (d, 1H); 7.87-8.2 (2m, 3H).

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(naphthyl-1-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 84.7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 48-50°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.95 (t, 6H); 2.52 (q, 4H); 2.75 (t, 2H); 4.01 (t, 2H); 4.89 (s, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.45-7.68 (m, 5H); 7.81 (d, 1H); 7.86-8.18 (2m, 3H).

6-[2-(N-Ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy]-2-(naphthyl-2-methyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 64.2 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

0.98 (t, 3H); 2.6 (q+t, 4H); 2.86 (t, 2H); 3.47 (t, 2H); 4.07 (t, 2H); 4.59 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.44-7.60 (m, 4H); 7.76-7.98 (m, 5H).

6-[2-(Piperidinyl-1)ethoxy]-2-(thienyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 59.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

1.3-1.58 (bm, 6H); 2.44 (bt, 4H); 2.67 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.64 (s, 2H); 6.98-7.14 (m, 3H); 7.45 (dd, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.83 (d, 1H).

- 65 -

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(thienyl-2-methyl)-benzothiazol,  
Ausbeute: 66.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.97 (t, 6H); 2.55 (q, 4H); 2.79 (t, 2H); 4.06 (t, 2H);  
4.62 (s, 2H); 6.96-7.13 (m, 3H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H);  
7.81 (d, 1H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(pyridyl-  
2-methyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 26.6 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.0 (t, 3H); 2.6 (q+t, 4H); 2.87 (t, 2H); 3.48 (t, 2H);  
4.08 (t, 2H); 4.56 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.47  
(d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.55 (d,  
1H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(pyridyl-4-  
methyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 25 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.0 (t, 3H); 2.61 (q+t, 4H); 2.88 (t, 2H); 3.48 (t, 2H);  
4.1 (t, 2H); 4.45 (s, 2H); 7.08 (dd, 1H); 7.39 (d, 2H);  
7.56 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.53 (d, 2H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-(4-diethylamino-butoxy)-benzothiazol-hy-  
drochlorid,

aus 6-(4-Brom-butoxy)-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol und Di-  
ethylamin und anschließender Hydrochloridbildung mit etheri-  
scher Salzsäure.

Ausbeute: 25.0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-204°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.22 (t, 6H); 1.83 (bt, 4H); 3.14 (q+t, 6H); 4.08 (bt, 2H);  
4.42 (s, 2H); 7.09 (dd, 1H); 7.41 (s, 4H); 7.58 (d, 1H);  
7.84 (d, 1H).

- 66 -

6-[2-(N-Allyl-N-methyl-amino)ethoxy]-2-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 61 % der Theorie, Öl,

Schmelzpunkt: 202-204°C

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

2.23 (s, 3H); 2.73 (t, 2H); 3.06 (d, 2H); 4.11 (t, 2H);  
4.55 (s, 2H); 5.12 (d, 1H); 5.19 (d, 1H); 5.72-5.94 (2dt, 1H);  
7.07 (dd, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.68 (AB, 4H); 7.82 (d, 1H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[6-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino)-hexyloxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 91 % der Theorie, Öl,

Schmelzpunkt: wachsartig,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD, Signale bei ppm):

1.22-1.55 (bm, 6H); 1.65-1.85 (bm, 2H); 2.17 (s, 3H);  
2.25-2.46 (2t, 4H); 3.47 (t, 2H); 4.0 (t, 2H); 4.42 (s, 2H);  
7.07 (dd, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.55 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

#### Beispiel 4

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-(2-acetoxyethyl)-N-ethylamino)-ethoxy]-benzothiazol

---

0.39 g (1 mMol) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol werden in 25 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0.20 g (2 mMol) Triethylamin und 0.12 g (1.5 mMol) Acetylchlorid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zu, rührt 10 Minuten und trennt dann die organische Phase ab. Diese wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 93 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 3H); 1.97 (s, 3H); 2.61 (q, 2H); 2.74 (t, 2H);  
2.87 (t, 2H); 4.06 (2t, 4H); 4.42 (s, 2H); 7.05 (dd, 1H);  
7.41 (s, 4H); 7.6 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

Analog werden hergestellt:

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-pivaloyloxyethyl)amino)-ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 95 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.99 (t, 3H); 1.1 (s, 9H); 2.61 (q, 2H); 2.75 (t, 2H);  
2.88 (t, 2H); 4.08 (2t, 4H); 4.42 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H);  
7.4 (s, 4H); 7.59 (d, 1H); 7.81 (d, 1H).

Hydrochlorid (aus Ether): Schmelzpunkt: ab 70°C.

2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-pivaloyloxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,

Ausbeute: 83.7 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.97 (t, 3H); 1.1 (s, 9H); 2.61 (q, 2H); 2.74 (t, 2H);  
2.87 (t, 2H); 4.07 (2t, 4H); 7.07 (dd, 1H); 7.5-7.85 (2m, 6H).

2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-pivaloyloxyethyl)amino)-ethoxy]-benzoxazol,

Ausbeute: 84.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 3H); 1.1 (s, 9H); 2.6 (q, 2H); 2.75 (t, 2H);  
2.86 (t, 2H); 4.06 (2t, 4H); 4.3 (s, 2H); 6.9 (dd, 1H);  
7.28 (d, 1H); 7.4 (s, 4H); 7.54 (d, 1H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-pivaloyloxyethyl)amino)ethoxy]-2-[4-(tri-fluormethyl)benzyl]-benzothiazol,

Ausbeute: 90.4 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):

0.98 (t, 3H); 1.1 (s, 9H); 2.61 (q, 2H); 2.75 (t, 2H);  
2.88 (t, 2H); 4.07 (m, 4H); 4.54 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H);  
7.59 (d, 1H); 7.68 (AB, 4H); 7.83 (d, 1H).

6-[2-(N-Ethyl-N-(2-pivaloyloxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-fluor-benzyl)-benzothiazol,

Ausbeute: 91.8 % der Theorie, Öl,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Signale bei ppm):  
0.98 (t, 3H); 1.1 (s, 9H); 2.61 (q, 2H); 2.75 (t, 2H);  
2.88 (t, 2H); 4.1 (m, 4H); 4.42 (s, 2H); 7.07 (dd, 1H);  
7.12-7.27 (m, 2H); 7.38-7.5 (m, 2H); 7.6 (d, 1H);  
7.82 (d, 1H).

### Beispiel 5

2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-[2-(N-(n-hexyl)-N-methyl-amino)-ethoxy]-benzothiazol

#### a) 2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-methylamino-ethoxy)-benzothiazol

Hergestellt aus 6-(2-Bromethoxy)-2-(4-chlorbenzylmercapto)-benzothiazol und Methylamin analog Beispiel 3.

Ausbeute: 97.5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 56-58°C,

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

1.56 (s, 1H); 2.52 (s, 3H); 3.0 (t, 2H); 4.11 (t, 2H);  
4.51 (s, 2H); 7.03 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.33 (AB, 4H);  
7.77 (d, 1H).

#### b) 2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-[2-(N-(n-hexyl)-N-methyl-amino)-ethoxy]-benzothiazol

0.7 g (1.92 mMol) 2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-N-methyl-amino-ethoxy)-benzothiazol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.5 g (3 mMol) 1-Bromhexan und 1.38 g (10 mMol) Kaliumcarbonat 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Der nach dem Einengen der Extrakte verbleibende Rückstand wird an neutralem Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrol-ether/Essigsäureethylester = 5:1).

Ausbeute: 24.3 % der Theorie, Öl,

- 69 -

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Signale bei ppm):

0.9 (m, 3H); 1.13-1.65 (2m, 8H); 2.35 (s, 3H); 2.45 (t, 2H);  
2.81 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.51 (s, 2H); 7.03 (dd, 1H);  
7.22 (d, 1H); 7.32 (AB, 4H); 7.77 (d, 1H).

### Beispiel 6

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

### Herstellungsverfahren:

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Lactose und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm

### Beispiel 7

Dragées mit 5 mg Wirkstoff

---

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 300 mg

Beispiel 8

Suppositorien mit 5 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol W 45(R))	<u>1 695,0 mg</u>
	1 700,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus. Zäpfchengewicht: 1,7 g.

Beispiel 9

Kapseln mit 5 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose	82,0 mg
Stärke	82,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	170,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.



Beispiel 10

Creme für die topische Verabreichung mit 1 g Wirkstoff

---

Eine Formulierung für die topische Verabreichung der Verbindungen der Formel I kann folgende Zusammensetzung aufweisen

1. Wirkstoff	1,0 g
2. Stearylalkohol	4,0 g
3. Cetylalkohol	4,0 g
4. Mineralöl	3,0 g
5. Polysorbat 60	4,5 g
6. Sorbitanstearat	4,5 g
7. Propylenglycol	10,0 g
8. Methylparaben	0,18 g
9. Propylparaben	0,02 g
10. Wasser	q.s. ad 100,00 g

Die Bestandteile 2-6 werden auf 80°C erwärmt bis alles geschmolzen ist. Danach wird Bestandteil 1 in der öligen Phase gelöst. Bestandteil 7 und 10 werden auf 90°C erwärmt und die Bestandteile 8 und 9 werden in der so erhaltenen wässrigen Phase gelöst. Danach wird die wässrige Phase zur Ölphase gegeben und rasch gerührt, so daß eine Emulsion erhalten wird. Danach läßt man langsam auf 50°C abkühlen um die Emulsion zu verfestigen. Unter weiterem Rühren wird das Präparat auf Raumtemperatur abgekühlt.

Beispiel 11

Futtermittel für Legehennen

---

Zusammensetzung:

Mais	633 g/kg
Sojabohnenmehl	260 g/kg
Fleischmehl	40 g/kg
Futterfett	25 g/kg
Sojaöl	17 g/kg

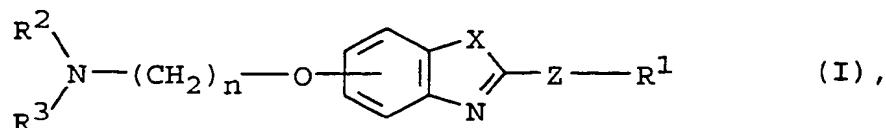
- 72 -

Bicalciumphosphat	12 g/kg
Calciumcarbonat	6 g/kg
Vitamin-Mineralstoffmischung	5 g/kg
Wirkstoff	2 g/kg

Diese Komponenten in den angegebenen Mengen ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Patentansprüche

## 1. Benzothiazole und Benzoxazole der allgemeinen Formel



in der

n die Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6,

X ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom,

Z eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-  
gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe mit  
1 bis 3 Kohlenstoffatomen ersetzt sein kann, oder die Sulfonyl-  
gruppe,

R<sup>1</sup> eine Triphenylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe, eine ge-  
radkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoff-  
atomen oder eine geradkettige Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlen-  
stoffatomen, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen  
substituiert sein kann, wobei sowohl die Alkylgruppe als auch  
die Alkenylgruppe endständig durch eine Cycloalkylgruppe mit 3  
bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl- oder Naphthylgrup-  
pe, durch eine über ein Kohlenstoffatom gebundene 5-gliedrige  
Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine Alkylgrup-  
pe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom  
oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom  
oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte  
Iminogruppe enthält, oder durch eine über ein Kohlenstoffatom  
gebundene 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Stick-  
stoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei die vorste-  
hend erwähnten Phenylreste jeweils durch ein Halogenatom, eine  
Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono- oder di-  
substituiert sein können,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils  
eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Koh-  
lenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkyloxy-

oder Alkylcarbonyloxygruppe substituiert sein kann, wobei die Alkylteile jeweils geradkettig oder verzweigt sein können und 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfassen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten, monocyclischen Ring, wobei in einem so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Ring eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann und das Wasserstoffatom in der -NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe ersetzt sein kann sowie die vorstehend erwähnten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringe zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können, bedeuten,

wobei ein vorstehend erwähntes Halogenatom ein Fluor-, Chlor-, Brom-, oder Iodatome bedeutet und eine Alkylgruppe, soweit nichts anderes erwähnt wurde, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

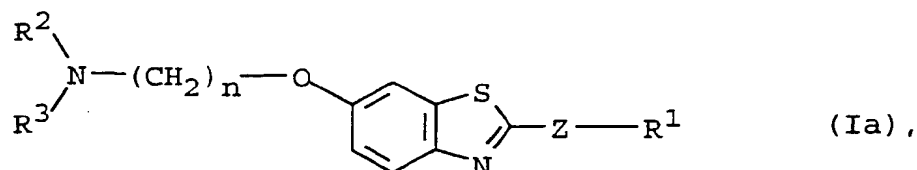
2. Benzothiazole und Benzoxazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

die bei der Definition der Reste erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen die Bedeutung der 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrrol-3-yl-, 1-Methylpyrrol-2-yl-, 1-Methylpyrrol-3-yl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1,3-Oxazol-2-yl-, 1,3-Oxazol-4-yl-, 1,3-Oxazol-5-yl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 3-Isioxazolyl-, 4-Isioxazolyl-, 5-Isioxazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, oder 4-Pyridazinylgruppe aufweisen,

deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. Benzothiazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

4. Benzothiazole der allgemeinen Formel



in der

n, Z und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 3 definiert sind,

deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.

5. Benzothiazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 4, in der

n die Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6,

Z eine Bindung, eine N-Methyl-iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sup>1</sup> eine Phenyl-, 2- oder 4-Pyridylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei eine gradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen endständig zusätzlich durch einen Cycloalkylring mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Thienyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrrol-3-yl-, 1-Methylpyrrol-2-yl-, 1-Methylpyrrol-3-yl-, 2-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppe substituiert sein kann, oder eine 2-Phenylethenylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch eine Methyl- und eine Nitrogruppe disubstituiert sein können,

- 76 -

$R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkyloxy- oder Alkylcarbonyloxygruppe substituiert sein kann, wobei die Alkylteile jeweils geradkettig oder verzweigt sein können und 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen, oder eine Allylgruppe, oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 2,6-Dimethyl-1-piperidiny-, 1-Piperaziny-, 4-Methyl-1-piperaziny- oder 4-Morpholinylring bedeuten, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.

6. Benzothiazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 4, in der

n die Zahl 2,

Z eine Bindung und

$R^1$  eine Methylgruppe, die durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe oder durch eine 1-Methylpyrrol-3-yl-Gruppe substituiert ist, oder

Z ein Schwefelatom und

$R^1$  eine 2,2-Dimethyl-propyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorbenzyl- oder 4-Fluorbenzylgruppe,

$R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, eine Methyl-, Ethyl- oder 2-Hydroxyethylgruppe bedeuten,

und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 4:

- (1) 6-(2-Dimethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,
- (2) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,
- (3) 6-[2-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-amino)ethoxy]-2-[4-(tri-

- 77 -

fluormethyl)benzyl]-benzothiazol,

(4) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(1-methylpyrrolyl-3-methyl)-benzothiazol,

(5) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-fluorbenzyl)-benzothiazol,

(6) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorphenylmercapto)-benzothiazol,

(7) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol,

(8) 6-[N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-(4-chlorbenzyl)-benzothiazol,

(9) 6-[2-(N.N-Bis-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-2-[4-(trifluormethyl)benzyl]-benzothiazol,

(10) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino)ethoxy]-benzothiazol,

(11) 2-(4-Chlorbenzyl)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

(12) 2-(4-Chlorbenzylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

(13) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(2,2-dimethyl-propylmercapto)-benzothiazol,

(14) 2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-(2-diethylamino-ethoxy)-benzothiazol,

(15) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-(4-fluorphenylmercapto)-benzothiazol,

(16) 2-(4-Fluorphenylmercapto)-6-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino)ethoxy]-benzothiazol,

(17) 2-(4-Chlorphenylmercapto)-6-[2-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy]-benzothiazol

und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition der Cholesterolsynthese, zur Behandlung oder Prophylaxe von Hyperlipidämien, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen, zur Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden oder zur Behandlung von Mykosen.

11. Futtermittel für Legehennen, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8.

12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Futtermittels für Legehennen zur Erzeugung cholesterolarmer Eier.

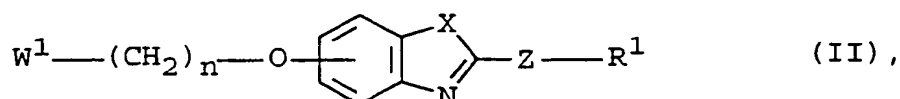
13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in



einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

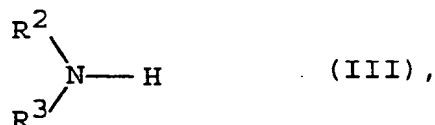
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

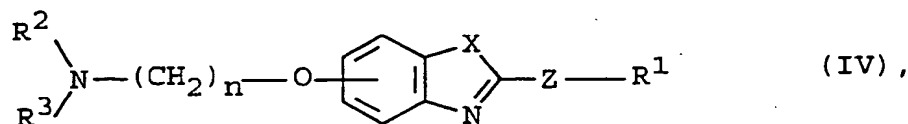
$n$ ,  $X$ ,  $Z$  und  $R^1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und  $W^1$  eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R^2$  und  $R^3$  die in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzen, umgesetzt wird oder

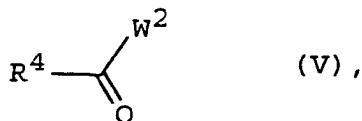
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens eine der Gruppen  $R^2$  und  $R^3$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Alkylcarbonyloxygruppe substituiert ist, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

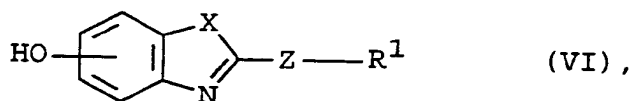
$n$ ,  $X$ ,  $Z$  und  $R^1$  bis  $R^3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R^2$  oder  $R^3$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxygruppe

substituiert ist, bedeutet, mit einem aktivierten Säurederivat der allgemeinen Formel

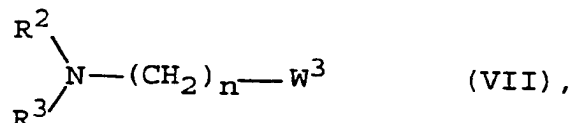


in der  
 $\text{R}^4$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und  
 $\text{W}^2$  eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet, acyliert wird oder

c) ein Phenol der allgemeinen Formel

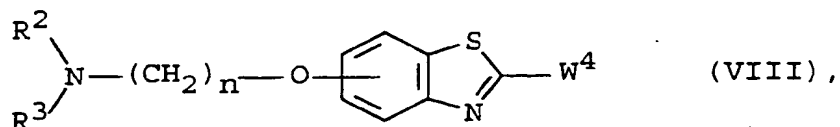


in der  
 $\text{X}$ ,  $\text{Z}$  und  $\text{R}^1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der  
 $n$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und  
 $\text{W}^3$  eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt und anschließend ein gegebenenfalls verwendeter Schutzrest für freie Hydroxygruppen in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII abgespalten wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $\text{X}$  ein Schwefelatom und  $\text{Z}$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die  $\text{-NH-}$ Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ersetzt sein kann, oder die Sulfonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$n$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzen und

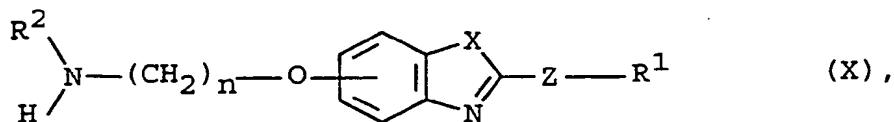
$\text{W}^4$  eine reaktive Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}^1$  und  $\text{Z}$  mit Ausnahme einer Bindung wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, umgesetzt und anschließend ein gegebenenfalls verwendeter Schutzrest für freie Hydroxygruppen in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII abgespalten wird oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Z}$  und  $n$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}^3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und

$\text{W}^5$  eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt und anschließend ein gegebenenfalls verwendeter Schutzrest für freie Hydroxygruppen in einer Verbindung der allgemeinen Formel X und/oder XI abgespalten wird und

gewünschtenfalls ein so erhaltenes Gemisch der geometrischen Isomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und Diastereomeren aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

Internal Application No  
PCT/EP 96/01827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	C07D277/74	A61K31/425	A61K31/42	C07D277/76	C07D277/68
	C07D417/12	C07D277/80	C07D277/64	C07D263/56	

### B. FIELDS SEARCHED

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 030 632 (MERCK PATENT GMBH) 24 June 1981 see claims	1-14
X	<p>---</p> <p>S. BUDAVARI: "The Merck Index" 1989 , MERCK &amp; CO. , RAHWAY, NEW JERSEY XP002010821 see Diamthazole dihydrochloride (compound no 2967) see page 2974</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1,4,5,8, 9

☒ Patent family members are listed in annex.

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

**\*&** document member of the same patent family

**13 August 1996**

**23. 08. 96**

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/01827

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1991, COLUMBUS US, XP002010819 "Registry numbers 132979-00-1 through 134653-09-1" see compound with RN=133688-59-2 & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 21, 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 207259j, T. NISHI ET AL.: "Preparation of benzothiazoles and benzimidazoles as blood platelet aggregation inhibitors" page 832; see abstract	1,4,5,8, 9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 11, 10 June 1960 Columbus, Ohio, US; abstract no. 11052d, F. STEPHENS: "Therapeutic derivatives of arylbenzothiazoles" XP002010822 see 6-diethylaminoethoxy- 2-(p-chlorophenyl) benzothiazole & GB,A,825 016 (CROOKES LABORATORIES) 1959	1,4,5,8, 9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1972, COLUMBUS US, XP002010820 "Registry numbers 33913-69-8 through 38053-94-0" see RN=36612-16-5 -----	1,4,5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Application No

PCT/EP 96/01827

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0030632	24-06-81	DE-A- 2950095	19-06-81
		AU-B- 536912	31-05-84
		AU-B- 6518980	18-06-81
		CA-A- 1157024	15-11-83
		JP-A- 56092881	27-07-81
		US-A- 4294839	13-10-81
-----			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01827

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D277/74 A61K31/425 A61K31/42 C07D277/76 C07D277/68  
C07D417/12 C07D277/80 C07D277/64 C07D263/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 030 632 (MERCK PATENT GMBH) 24.Juni 1981 siehe Ansprüche	1-14
X	--- S. BUDAVARI: "The Merck Index" 1989, MERCK & CO., RAHWAY, NEW JERSEY XP002010821 see Diamthazole dihydrochloride (compound no 2967) siehe Seite 2974 --- -/--	1,4,5,8, 9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* "&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. August 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23.08.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1991, COLUMBUS US, XP002010819 "Registry numbers 132979-00-1 through 134653-09-1" see compound with RN=133688-59-2 & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 21, 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 207259j, T. NISHI ET AL.: "Preparation of benzothiazoles and benzimidazoles as blood platelet aggregation inhibitors" Seite 832; siehe Zusammenfassung	1,4,5,8, 9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 11, 10.Juni 1960 Columbus, Ohio, US; abstract no. 11052d, F. STEPHENS: "Therapeutic derivatives of arylbenzothiazoles" XP002010822 see 6-diethylaminoethoxy- 2-(p-chlorophenyl) benzothiazole & GB,A,825 016 (CROOKES LABORATORIES) 1959	1,4,5,8, 9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1972, COLUMBUS US, XP002010820 "Registry numbers 33913-69-8 through 38053-94-0" see RN=36612-16-5 -----	1,4,5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01827

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0030632	24-06-81	DE-A- 2950095	19-06-81
		AU-B- 536912	31-05-84
		AU-B- 6518980	18-06-81
		CA-A- 1157024	15-11-83
		JP-A- 56092881	27-07-81
		US-A- 4294839	13-10-81
-----			

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)